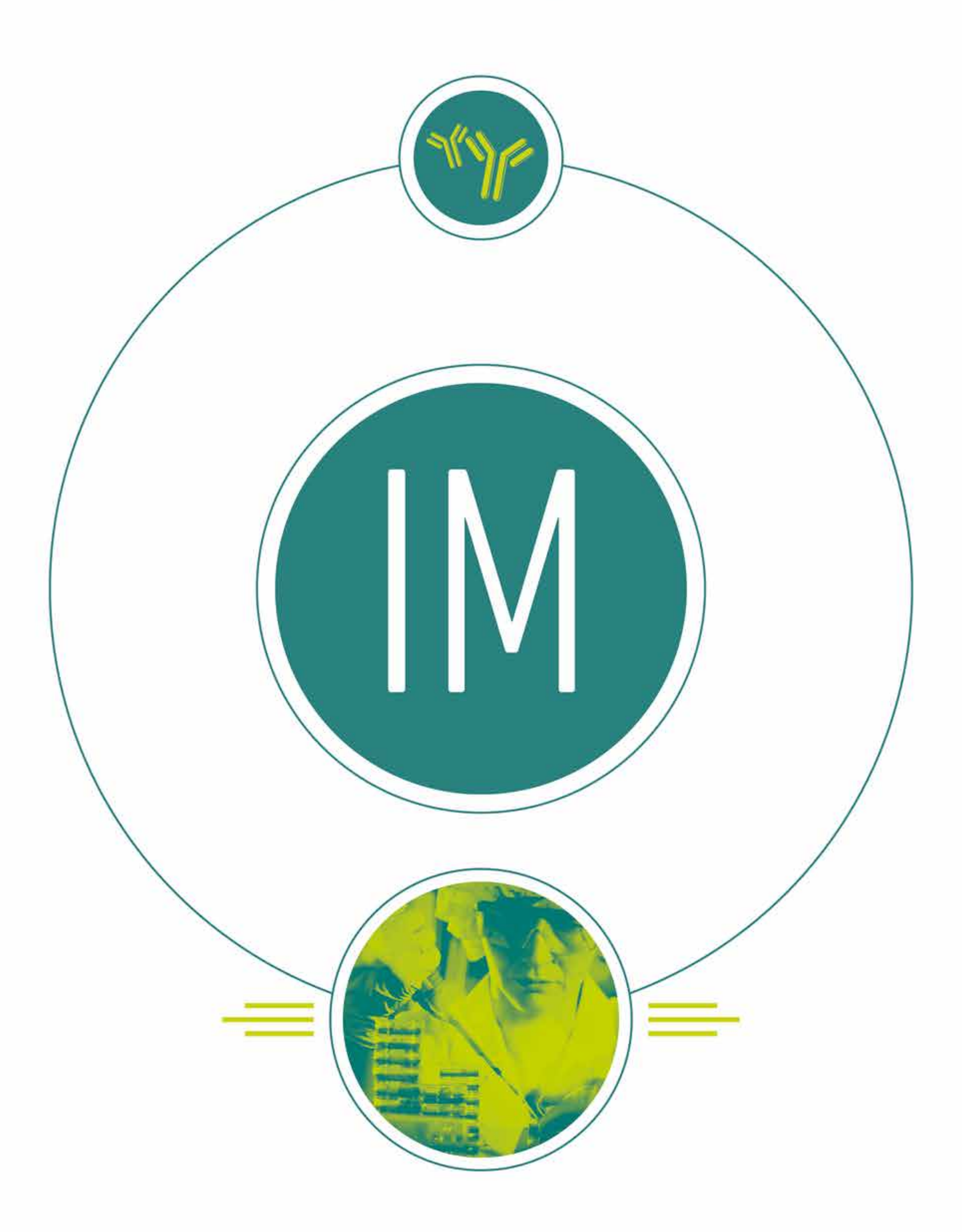


#20
AMIR
Manual
IM
INMUNOLOGÍA
14.ª EDICIÓN
INMUNO
ACCESO
www.academiamir.com

Inmunología







AUTORES

DIRECCIÓN EDITORIAL

- FRANCO DÍEZ, EDUARDO (7)
- RUIZ MATEOS, BORJA (42)
- CAMPOS PAVÓN, JAIME (12)
- SUÁREZ BARRIENTOS, AIDA (44)
- SÁNCHEZ VADILLO, IRENE (4)
- GALLO SANTACRUZ, SARA (24)
- SESMA ROMERO, JULIO (43)
- AMMARI SÁNCHEZ-VILLANUEVA, FADI (6)

RELACIÓN GENERAL DE AUTORES

- ADEVA ALFONSO, JORGE (1)
- ALEDO-SERRANO, ÁNGEL (2)
- ALONSO PEREIRO, ELENA (3)
- ALONSO SANZ, JAVIER (4)
- ÁLVAREZ ANDRÉS, EVA (5)
- AMMARI SÁNCHEZ-VILLANUEVA, FADI (6)
- AMORES LUQUE, MIGUEL CAYETANO (7)
- ANTÓN MARTIN, MARÍA DEL PILAR (8)
- ANTÓN SANTOS, JUAN MIGUEL (9)
- ARREO DEL VAL, VIVIANA (4)
- BALBACID DOMINGO, ENRIQUE J. (4)
- BATALLER TORRALBA, ÁLEX (10)
- BENAVENT NÚÑEZ, DIEGO (4)
- BENÍTEZ, LETICIA
- BERNAL BELLO, DAVID (11)
- BUZÓN MARTÍN, LUIS (1)
- CABRERA MARANTE, ÓSCAR (12)
- CAMPOS PAVÓN, JAIME (12)
- CANO-VALDERRAMA, ÓSCAR (13)
- CARDOSO LÓPEZ, ISABEL (14)
- CERVERA YGUAL, GUILLERMO (15)
- CÍVICO ORTEGA, JESÚS ANTONIO (16)
- COBREROS PÉREZ, ÁLVARO
- CORRALES BENÍTEZ, CARLOS (17)
- CUENCA RAMÍREZ, MARÍA DESAMPARADOS (18)
- CUESTA HERNÁNDEZ, MARTÍN (13)
- CUÑO ROLDÁN, JOSÉ LUIS (11)
- DÁVILA GONZÁLEZ, PABLO (19)
- DE MIGUEL-CAMPO, BORJA (12)
- DELGADO LAGUNA, ANA (20)
- DELGADO MÁRQUEZ, ANA MARÍA (48)
- ESTEBAN-SÁNCHEZ, JONATHAN (21)
- FERRE-ARACIL, CARLOS (22)
- FORTUNY FRAU, ELENA (23)
- FRANCO DÍEZ, EDUARDO (7)
- GALLO SANTACRUZ, SARA (24)
- GANDÍA GONZÁLEZ, MARÍA LUISA (4)
- GARCÍA CARRERAS, ALEJANDRO (1)
- GARCÍA SEBASTIÁN, CRISTINA (7)
- GARCÍA-ESCRIBANO MARTÍN, FLORENCIO (13)
- GARROTE GARROTE, MARÍA (21)
- GIMÉNEZ VALLEJO, CARLOS (25)
- GÓMEZ ROMERO, MARÍA (26)
- GÓMEZ SERRANO, MANUEL (13)
- GÓMEZ-MAYORDOMO, VÍCTOR (13)
- GÓMEZ-PORRO SÁNCHEZ, PABLO (22)
- GONZÁLEZ ROCAFORT, ÁLVARO (4)
- GREDILLA-ZUBIRÍA, ÍÑIGO (27)
- GUIJARRO VALTUEÑA, AINHOA (22)
- HERNÁNDEZ ONTORIA, MARÍA (12)
- HONRUBIA LÓPEZ, RAÚL (28)
- IBÁÑEZ-SANZ, GEMMA (29)
- LALUEZA BLANCO, ANTONIO (12)
- LÓPEZ-SERRANO, ALBERTO (30)
- LOUREIRO AMIGO, JOSÉ (49)
- LOZANO GRANERO, CRISTINA (7)
- LUENGO ALONSO, GONZALO (12)
- MAEZTU, MIKEL (31)
- MANJÓN RUBIO, HÉCTOR (7)
- MARCO ALACID, CRISTIAN (32)
- MARTÍN RUBIO, INÉS (22)
- MARTÍNEZ DÍEZ, JAVIER (33)
- MARTÍNEZ DÍEZ, JOSÉ MANUEL (4)
- MARTÍNEZ-FIDALGO VÁZQUEZ, CONCEPCIÓN (9)
- MARTOS GISBERT, NATALIA (5)
- MASANA FLORES, ELENA (34)
- MOGAS VIÑALS, EDUARD (35)
- MONJO HENRY, IRENE (4)
- MUERTE MORENO, IVÁN (13)
- NAVARRO ÁVILA, RAFAEL JOSÉ (12)
- ORTIZ SALVADOR, JOSÉ MARÍA (15)
- OTAOLA ARCA, HUGO (36)
- PADULLÉS CASTELLÓ, BERNAT (10)
- PANADÉS-DE OLIVEIRA, LUISA (13)
- PARRA DÍAZ, PAULA CAROLINA
- PASCUAL GUARDIA, SERGI (37)
- PASCUAL MARTÍNEZ, ADRIANA (38)
- PÉREZ SÁNCHEZ, EZEQUIEL JESÚS (39)
- PÉREZ TRIGO, SILVIA (12)
- PINILLA SANTOS, BERTA (40)
- PINTOS PASCUAL, ILDUARA (17)
- PIRIS BORREGAS, SALVADOR (12)
- PLASENCIA RODRÍGUEZ, CHAMAIDA (4)
- RAMIRO MILLÁN, PATRICIA (41)
- RAMOS JIMÉNEZ, JAVIER (7)
- RODRÍGUEZ DOMÍNGUEZ, VÍCTOR (4)
- RODRÍGUEZ-BATLLORI ARÁN, BEATRIZ (9)
- RODRÍGUEZ-MONSALVE, MARÍA (22)
- RUIZ MATEOS, BORJA (42)
- SÁNCHEZ VADILLO, IRENE (4)
- SESMA ROMERO, JULIO (43)
- SEVILLA-RIBOTA, SERGIO (9)
- SOUTO SOTO, AURA DANIELA (22)
- SUÁREZ BARRIENTOS, AIDA (44)
- TABEAYO ÁLVAREZ, ELOY (4)
- TAJIMA POZO, KAZUHIRO (20)
- TARAMINO PINTADO, NOELIA (12)
- TEIGELL MUÑOZ, FRANCISCO JAVIER (9)
- TORRES FERNÁNDEZ, DAVID (12)
- TOUZA FERNÁNDEZ, ALBERTO (45)
- UDONDO GONZÁLEZ DEL TÁNAGO, MARÍA (31)
- VALTUEÑA SANTAMARÍA, JARA (46)
- VÁZQUEZ GÓMEZ, FELISA (47)
- VÁZQUEZ GÓMEZ, JULIO ALBERTO (47)
- VILLANUEVA MARTÍNEZ, JAVIER (9)

(1) H. G. U. Gregorio Marañón. Madrid.
(2) H. Ruber Internacional. Madrid.
(3) H. U. del Sureste. Arganda del Rey, Madrid.
(4) H. U. La Paz. Madrid.
(5) H. U. Severo Ochoa. Madrid.
(6) H. U. Virgen del Rocío. Sevilla.
(7) H. U. Ramón y Cajal. Madrid.
(8) Phoenix Children´s Hospital. Phoenix, EE.UU.
(9) H. Infanta Cristina. Parla, Madrid.
(10) H. Clinic. Barcelona.
(11) H. U. de Fuenlabrada. Madrid.
(12) H. U. 12 de Octubre. Madrid.
(13) H. C. San Carlos. Madrid.
(14) H. Vithas Ntra. Sra. de América. Madrid.
(15) H. Central U. de Valencia. Valencia.
(16) H. U. Virgen de la Victoria. Málaga.
(17) H. U. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
(18) H. U. Doctor Peset, Valencia.
(19) H. de Manacor. Mallorca.
(20) H. U. Fundación Alcorcón. Madrid.
(21) H. U. de Getafe. Madrid.
(22) H. U. Puerta de Hierro. Madrid.
(23) H. U. Son Espases. Palma de Mallorca.
(24) H. Can Misses. Ibiza.
(25) Centre d'Ophtalmologie Sainte Odile. Alsacia, Francia.
(26) H. U. Joan XIII. Tarragona.
(27) H. Quironsalud A Coruña. La Coruña.
(28) H. U. Infanta Sofía. Madrid.
(29) H. U. de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.
(30) H. U. San Juan de Alicante. Alicante.
(31) H. U. de Basurto. Bilbao.
(32) H. Virgen de los Lirios. Alcoy, Alicante.
(33) H. U. Central de Asturias. Oviedo.
(34) H. U. Virgen de las Nieves. Granada.
(35) H. U. Vall d'Hebron. Barcelona.
(36) Clínica Alemana. Santiago de Chile, Chile.
(37) Parc de Salut Mar. Barcelona.
(38) H. U. Infanta Elena. Madrid.
(39) Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones, PSMAR. Barcelona.
(40) Psiquiatra en ámbito privado. Madrid.
(41) H. C. U. Lozano Blesa. Zaragoza.
(42) H. Infanta Cristina. Parla, Madrid y H. Central de la Cruz Roja. Madrid.
(43) H. G. U. de Alicante. Alicante.
(44) Clínica U. de Navarra. Madrid.
(45) H. U. de Torrejón. Torrejón, Madrid y H. HM Puerta del Sur. Móstoles, Madrid.
(46) H. C. U. de Valladolid. Valladolid.
(47) H. Infantil U. Niño Jesús. Madrid.
(48) H. U. Rey Juan Carlos. Móstoles, Madrid.
(49) H. Moisès Broggi. Sant Joan Despí, Barcelona.

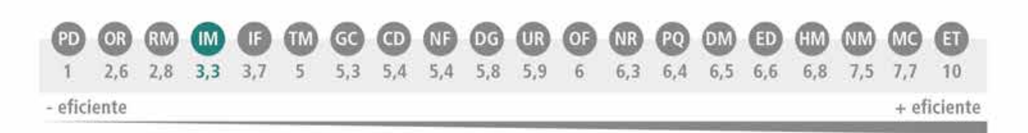
ORIENTACIÓN MIR

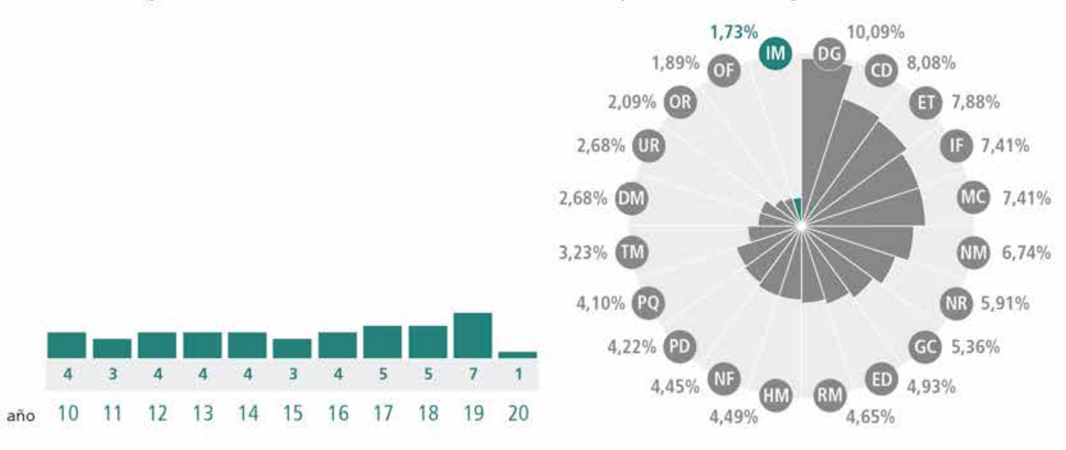


Rendimiento por asignatura (preguntas por página)	Número medio de preguntas (de los últimos 11 años)	Eficiencia MIR (rendimiento de la asignatura corregido por su dificultad en el MIR)
1,1	**4**	**3,3**

La **Inmunología** es una asignatura de importancia **baja** en el examen MIR, con entre 3 y 5 preguntas anuales los últimos años. El tema más preguntado es el de **patología del sistema inmune**, en especial las inmunodeficiencias. Aun así, también hay preguntas de fisiología del sistema inmune (Generalidades, Inmunidad Celular, Inmunidad Humoral) que también pueden ayudar a contestar preguntas de inmunodeficiencias. Por último, la inmunoterapia está cobrando mucha importancia, aunque los fármacos específicos se incluyen dentro de las materias médicas correspondientes.

Eficiencia MIR de la asignatura





Distribución por temas

	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Total
Tema 4. Patología del sistema inmunitario			2	2		2	3	2	2	4		17
Tema 2. Inmunidad celular	1	2	1	1	3				1	1		10
Tema 1. Generalidades	2	1	1						1	2		7
Tema 3. Inmunidad humoral	1			1			1	2	1			6
Tema 6. Inmunoterapia					1	1		1			1	4
Tema 5. Bases inmunológicas del traspl.												0



TEMA 1 GENERALIDADES ... **11**

1.1. Aspectos básicos ... 11
1.2. Anatomía del sistema inmune ... 11
1.3. Fisiología del sistema inmune ... 12

Autores: *Jorge Adeva Alfonso, Óscar Cabrera Marante, Jesús Antonio Cívico Ortega.*

TEMA 2 INMUNIDAD CELULAR ... **14**

2.1. Generalidades ... 14
2.2. El complejo principal de histocompatibilidad (MHC, CMH o HLA) ... 14
2.3. Células T ... 15
2.4. Otras formas de reconocimiento de Ag por las células T ... 18
2.5. Células NK ("*Natural Killer*") ... 18
2.6. Células presentadoras de antígeno (CPA) ... 19
2.7. Leucocitos polimorfonucleares (PMN) ... 19
2.8. Citoquinas ... 20

Autores: *Álex Bataller Torralba, Jorge Adeva Alfonso, Jesús Antonio Cívico Ortega.*

TEMA 3 INMUNIDAD HUMORAL ... **22**

3.1. Anticuerpos (inmunoglobulinas) ... 22
3.2. Inmunogenicidad y tipos de antígeno ... 24
3.3. Linfocitos B ... 25
3.4. El sistema del complemento ... 25

Autores: *Jorge Adeva Alfonso, Óscar Cabrera Marante, Álex Bataller Torralba.*

TEMA 4 PATOLOGÍA DEL SISTEMA INMUNITARIO ... **27**

4.1. Inmunodeficiencias ... 27
4.2. Reacciones de hipersensibilidad ... 33

Autores: *Óscar Cabrera Marante, Álex Bataller Torralba, Jorge Adeva Alfonso.*

TEMA 5 BASES INMUNOLÓGICAS DEL TRASPLANTE ... **34**

5.1. Tipos de trasplantes ... 34
5.2. Mecanismos de rechazo del injerto ... 34

Autores: *Óscar Cabrera Marante, Álex Bataller Torralba, Jesús Antonio Cívico Ortega.*

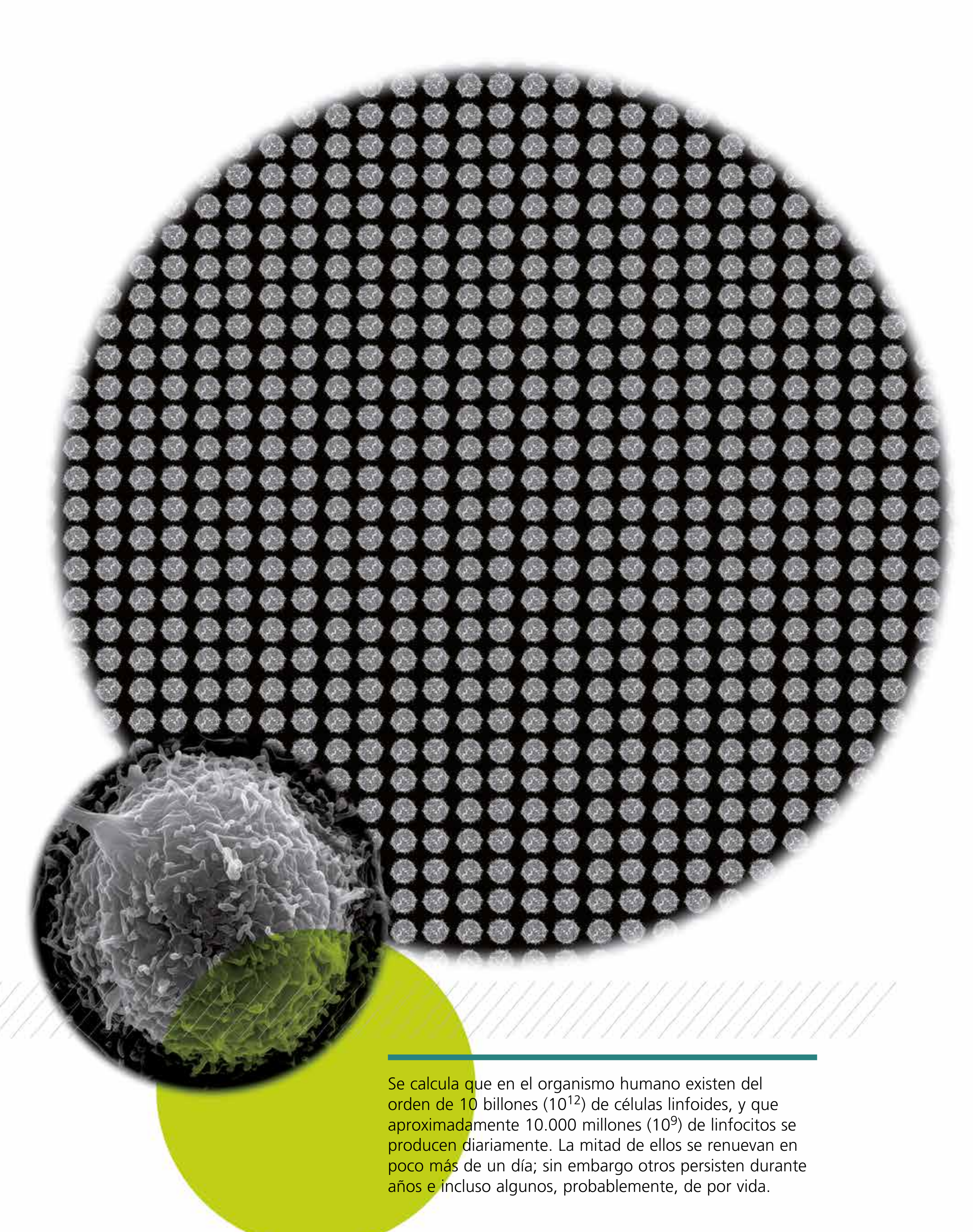
TEMA 6 INMUNOTERAPIA ... **35**

6.1. Inmunización ... 35
6.2. Inmunosupresores ... 35
6.3. Gammaglobulinas o inmunoglobulinas ... 36
6.4. Inmunoterapia y cáncer ... 36

Autores: *Álex Bataller Torralba, Jorge Adeva Alfonso, Óscar Cabrera Marante.*

BIBLIOGRAFÍA ... **38**

CURIOSIDAD



Se calcula que en el organismo humano existen del orden de 10 billones (10^{12}) de células linfoides, y que aproximadamente 10.000 millones (10^9) de linfocitos se producen diariamente. La mitad de ellos se renuevan en poco más de un día; sin embargo otros persisten durante años e incluso algunos, probablemente, de por vida.



Tema 1

Generalidades

Autores: *Jorge Adeva Alfonso, H. G. U. Gregorio Marañón (Madrid). Óscar Cabrera Marante, H. U. 12 de Octubre (Madrid). Jesús Antonio Cívico Ortega, H. U. Virgen de la Victoria (Málaga).*

Enfoque MIR

Aterrizamos en la Inmunología con este tema, por lo que es importante que lo asimiles para entender con mucha más facilidad el resto de la asignatura.

1.1. Aspectos básicos

La función elemental del sistema inmune es la defensa frente a agresiones, tanto externas (agentes infecciosos), como internas (neoplasias), por lo que, en el momento en que falla, aparecen más frecuentemente infecciones y tumores. Además, debe diferenciar lo que es propio de lo ajeno o extraño (lo cual a la vez es un problema para procedimientos como los trasplantes), y, en caso de que haya errores en esta diferenciación, aparecen las enfermedades autoinmunes. Por último, dentro de lo ajeno, debe diferenciar cuando es algo inocuo o dañino (o, si no, tendremos fenómenos de alergia).

Los mecanismos de adquisición de inmunidad (natural o artificial) se resumen en la **tabla 1**.

	NATURAL	ARTIFICIAL
ACTIVA	Padeciendo infección (clínica / subclínica)	Vacuna
PASIVA	Trasferencia trasplacentaria entre madre y feto (IgG)	Administración parenteral de inmunoglobulinas
	Trasferencia por lactancia materna entre madre y lactante (IgA)	

Tabla 1. Inmunidad activa y pasiva (natural/artificial).

1.2. Anatomía del sistema inmune

Las células madre pluripotentes de la médula ósea (*stem cells*, CD34+) generan dos líneas celulares:

- **Mieloide (80%)**: de ella se originan los monocitos, los polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastocitos), eritrocitos y megacariocitos.
- **Linfoide (20%)**: de ella se originan los linfocitos B, T y NK.

Dentro de los órganos linfoides, diferenciamos los primarios (donde los linfocitos desarrollan la inmunocompetencia) y los secundarios (donde se produce la presentación de antígenos y la respuesta inmune). La **tabla 2** **(ver en la página siguiente)** resume los órganos linfoides y la distribución de los linfocitos.

La **médula ósea**, además de comportarse como órgano linfoide primario, también actúa como órgano linfoide secundario, debido a que allí encontramos células plasmáticas (productoras de anticuerpos), así como células T maduras. En el periodo prenatal, estas funciones se dan en el saco vitelino, después en el hígado (sexta semana) y, a partir del quinto mes, en la médula ósea.

El **timo** es un órgano clave para los linfocitos T, ya que allí, además de madurar, van a ser seleccionados solo una minoría que conseguirá pasar a la circulación (ver más adelante la selección de los linfocitos T). Los corpúsculos de Hassall son unas estructuras características del timo, de función desconocida **(MIR)**.

Los linfocitos B y T maduros (inmunocompetentes) abandonan los órganos centrales, pasan a la circulación y se localizan en los órganos linfoides periféricos **(MIR)**. Se mantiene constantemente una recirculación de linfocitos entre la sangre y los tejidos linfoides secundarios.

En los **ganglios linfáticos** se produce la interacción del antígeno (que llega desde la linfa) con las células del sistema inmune. Se distinguen 3 zonas (corteza, paracorteza y médula). En la corteza se ubican los folículos linfoides, ricos en linfocitos B. Diferenciamos dos tipos de folículos:

ÓRGANOS LINFOIDES		LINFOCITOS B	LINFOCITOS T
PRIMARIOS O CENTRALES (DESARROLLAN INMUNOCOMPETENCIA)	**MÉDULA ÓSEA**	• Proliferación. • Maduración (desarrollo). *Además también es el lugar de producción de anticuerpos	Proliferación
	TIMO	-	Maduración (desarrollo) **(MIR)**
SECUNDARIOS O PERIFÉRICOS (LUGARES DE PRESENTACIÓN DE AG Y RESPUESTA INMUNE)	**GANGLIOS** (LINFA)	Cortical	Paracortical
		Medular (formas maduras)	
	BAZO (SANGRE)	Pulpa blanca (vainas linfoides periarteriolares)	
	MALT	Folículos linfoides	Áreas interfoliculares

MALT: Tejido linfoide asociado a mucosas.

Tabla 2. Composición de los órganos linfoides.

- Folículos primarios (sin centro germinal): formados por linfocitos B en reposo.
- Folículos secundarios (con centro germinal): formados por linfocitos B activados (por la presencia de un antígeno), células dendríticas foliculares y macrófagos. Están rodeados por la zona del manto (linfocitos B pequeños no estimulados). Estos centros germinales son la principal fuente de anticuerpos junto con la médula ósea.

Entre los folículos está la paracorteza (rica en células T) y la médula (presenta cordones y senos medulares con linfocitos B, T, macrófagos y células plasmáticas).

Existen enfermedades de etiología incierta en las que las células de los ganglios proliferan de manera policlonal (es decir, sin ser una neoplasia), con cuadros que simulan enfermedades linfoproliferativas:

- **Enfermedad de Castleman**: proliferación de linfocitos B de manera concéntrica alrededor de una célula dendrítica folicular. La clínica es de un cuadro poliadenopático (más frecuente en tórax) y puede ir acompañado de síntomas B, simulando un linfoma. Los estudios de clonalidad son negativos y está relacionado con infecciones por el HHV-8 (que además es frecuente en pacientes VIH), así como con una hiperproducción de IL-6. Los casos unicéntricos (un único ganglio) se curan con la extirpación del mismo, mientras que los casos multicéntricos suelen requerir tratamiento (incluyendo quimioterapia y rituximab).
- **Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto** **(MIR 19, 38)**: proliferación necrotizante de células T CD8+ policlonales (es decir, no neoplásicas) con proliferación de histiocitos con núcleos en semiluna y figuras de apoptosis (núcleos en cariorrexis), todo ello en ausencia de células inflamatorias, como neutrófilos o eosinófilos. La clínica es un cuadro poliadenopático con fiebre. La etiología no es conocida y se suele autorresolver.

En el **bazo**, el tejido linfoide se localiza en la pulpa blanca, que se organiza alrededor de una arteriola central y se compone de las vainas linfoides periarteriolares (predominio de linfocitos T), rodeada de los folículos linfoides (predominan B), rodeados a su vez por una zona marginal (en la que, además de linfocitos B, encontramos macrófagos y células presentadoras de antígeno. El otro gran compartimento del bazo es la pulpa roja, originada en los senos venosos, donde se encuentran células plasmáticas y macrófagos. En el bazo se dan diferentes funciones, como la eliminación de gérmenes encapsulados, secuestro de células sanguíneas, regulación de la circulación portal y, en ocasiones, hematopoyesis extramedular **(MIR)**.

Las amígdalas, adenoides, placas de Peyer o el apéndice ileocecal son ejemplo de MALT (tejido linfoide asociado a mucosas). Destaca en ellos la producción de IgA y la presencia de linfocitos T intraepiteliales (sobre todo gamma-delta).

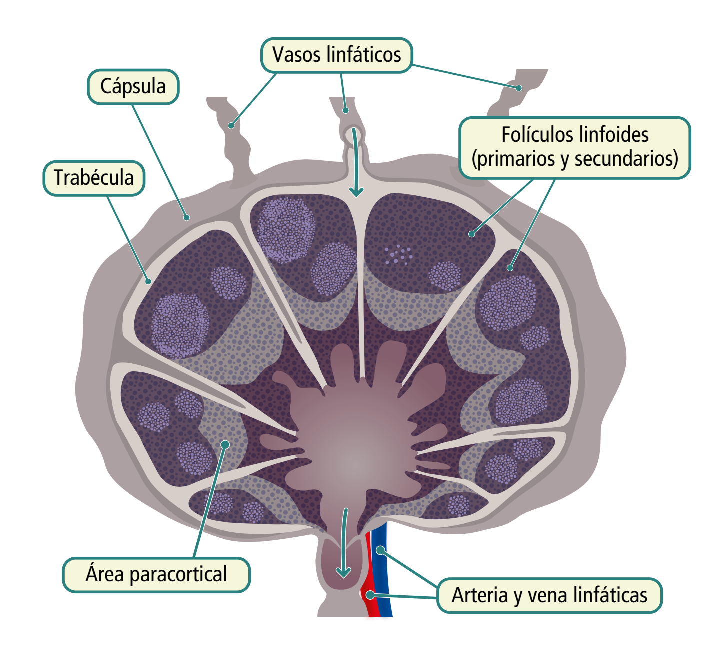


Figura 1. Glanglio linfático.

1.3. Fisiología del sistema inmune

Podemos dividir el sistema inmune en dos equipos: uno más rudimentario que se encarga de atacar rápida e inespecíficamente al patógeno (inmunidad innata), y otro equipo más

<table>
<tr><th></th><th colspan="2">INNATA</th><th colspan="2">ADQUIRIDA</th></tr>
<tr><td>COMPONENTES CELULARES</td><td>PMNs, Monocito-Macrófago, Linfocitos NK</td><td colspan="2">Células presentadoras de antígeno</td><td>Linfocitos B y T (MIR 10, 217)</td></tr>
<tr><td>COMPONENTES HUMORALES</td><td colspan="2">Citoquinas, Reactantes de fase aguda, Complemento</td><td colspan="2">Citoquinas, Anticuerpos</td></tr>
<tr><td>TIPO DE RC</td><td colspan="2">Receptores de reconocimiento de patrones (RRP)
• Toll-Like (membrana) (MIR 11, 212).
• NOD-Like (intracelular).
• Scavengers.</td><td colspan="2">Receptores clonotípicos
• Linfocitos B: Ig de superficie o BCR.
• Linfocitos T: TCR (Rc de célula T).</td></tr>
<tr><td>REORDENAMIENTO GENÉTICO</td><td colspan="2">No (codificados en línea germinal)
Diversidad limitada</td><td colspan="2">Sí
Gran diversidad</td></tr>
<tr><td>ESPECIFICIDAD</td><td colspan="2">No</td><td colspan="2">Sí</td></tr>
<tr><td>LATENCIA</td><td colspan="2">Rápida (Minutos-Horas)</td><td colspan="2">Lenta (Días)</td></tr>
<tr><td>MEMORIA</td><td colspan="2">No</td><td colspan="2">Sí</td></tr>
<tr><td>RESPUESTA</td><td colspan="2">Primaria en todas las exposiciones</td><td colspan="2">Secundaria en la primera exposición / Primaria en sucesivas</td></tr>
</table>

Tabla 3. Inmunidad innata y adaptativa.

"refinado", que solo se dirige a por un agresor concreto para el que ha sido previamente diseñado (inmunidad adquirida) **(ver tabla 3)**.

Inmunidad innata (natural o inespecífica)

Aparece de manera temprana en la evolución de las especies (es la más antigua) **(MIR)**. Está constituida por barreras físico/químicas, además de componentes celulares y humorales. Actúa con rapidez gracias a receptores celulares (receptores de reconocimiento de patógenos; RRP) **(MIR 12, 215)**. Estos receptores pueden estar en la membrana, como por ejemplo los TLR (*Toll-Like Receptors*), o en el citoplasma, como por ejemplo los NLR (*Nod-Like receptors*) **(MIR 18, 60)**. Los RRP vienen codificados en línea germinal (no sufren ningún reordenamiento), al contrario que los receptores de la inmunidad adaptativa, que presentan un alto polimorfismo y con una distribución clonal **(MIR 10, 214)**. Estos RRP reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP), que son estructuras altamente conservadas en muchas especies microbianas (por ejemplo, el pepdidoglicano o el lipopolisacárido). Activan la transcripción de genes relacionados con la inmunidad, si bien, además, los NLR pueden activar una estructura citoplasmática formada por varias proteínas llamada inflamasoma que, mediante la activación de la caspasa 1, es capaz de promover la liberación de IL-1, así como de activar un tipo de muerte celular programada inflamatoria llamada piroptosis **(MIR 19, 58)** **(ver figura 2)**.

Los RRP no presentan el alto polimorfismo ni la distribución clonal de los receptores de la inmunidad adaptativa **(MIR 10, 214)** y tampoco generan memoria.

Inmunidad adaptativa (adquirida o específica)

De ella dependen las respuestas inmunes mediadas por los linfocitos B y T **(MIR)**, basadas en el reconocimiento específico de antígenos por receptores clonotípicos (inmunoglobulina de superficie para los linfocitos B, y TCR para los linfocitos T), codificados por genes que experimentan reordenamiento durante la maduración de estas células. Esta respuesta genera respuestas específicas contra agentes concretos, generando además memoria inmune. A diferencia de la innata, su periodo de latencia es más largo.

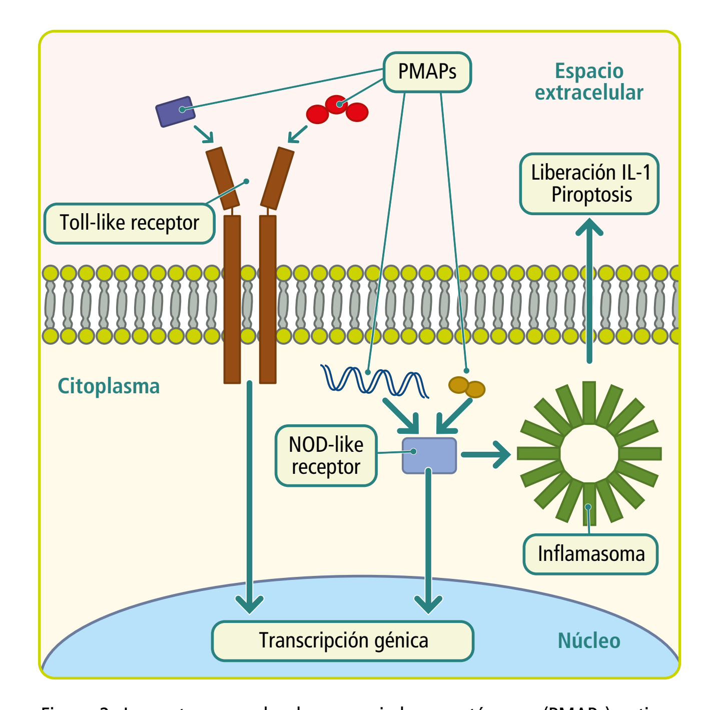


Figura 2. Los patrones moleculares asociados a patógenos (PMAPs) activan receptores de reconocimiento de patógenos (RRP) de membrana (como los *Toll-Like*) o citoplasmáticos (como los *NOD-Like*). Estos últimos, además de activar la transcripción de ciertos genes, pueden activar el inflamasoma.

En la mayoría de ocasiones, la inmunidad innata es suficiente para controlar el patógeno; cuando no es así, la inmunidad innata participa (mediante las células presentadoras de antígeno) en la activación de la inmunidad adaptativa, que a su vez amplifica la innata.

Tema 2



Autores: *Álex Bataller Torralba, H. Clínic (Barcelona). Jorge Adeva Alfonso, H. G. U. Gregorio Marañón (Madrid). Jesús Antonio Cívico Ortega, H. U. Virgen de la Victoria (Málaga).*

Enfoque MIR

Es de los temas más importantes. Estudia bien las células presentadoras de antígeno, así como las respuestas celulares y la sinapsis inmune.

2.1. Generalidades

Las dos principales formas de inmunidad celular son la citotoxicidad celular (la célula ataca mediante la secreción de sustancias citotóxicas) y la fagocitosis. Las principales células de la inmunidad celular son los linfocitos T, aunque, como ya veremos, también son muy importantes de forma indirecta en la inmunidad humoral. El linfocito T reconoce los antígenos mediante su receptor de célula T (TCR), siempre que estos le sean presentados en el contexto de una molécula de HLA.

2.2. El complejo principal de histocompatibilidad (MHC, CMH o HLA) (MIR 14, 53)

En humanos también se denomina HLA (*Human Leucocitary Antigen*). Las proteínas HLA se encuentran en la superficie celular y marcan diferencias antigénicas entre los individuos (aloantígenos). Son fundamentales en la regulación y desarrollo de las respuestas inmunitarias (reconocimiento del antígeno por las células T) **(MIR)**. Estas proteínas fijan pequeños péptidos derivados del procesamiento antigénico en el interior celular, de manera que estos puedan ser reconocidos por las células T **(MIR 10, 215)**. Además, también intervienen en el desarrollo de las células T, se asocian con susceptibilidad a algunas enfermedades y son las principales responsables del rechazo de trasplantes.

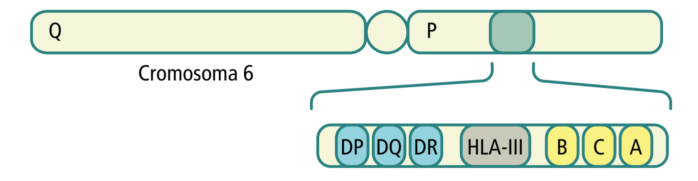


Figura 1. Disposición de los genes HLA.

Los genes que dan lugar a las proteínas HLA se encuentran localizados en el brazo corto del cromosoma 6 (6p). En la **figura 1** se muestra su disposición; el HLA III no codifica proteínas del sistema HLA, sino otras proteínas con funciones diversas. Dentro de los genes HLA I y II existen distintos locus, que son llamados por una letra (B, C, A en el HLA I; DP, DQ, DR en el HLA II). Estos locus son muy polimórficos, es decir, existen muchas variantes (alelos) del mismo locus, por lo que a cada una de las variantes se les fue asignando un número según fueron descubiertas (a los del B, por ejemplo, B1, B2, B3...). Además, con la secuenciación genética se han descubierto aún más diferencias entre estas variantes alélicas, lo que ha llevado a hilar más con la nomenclatura; por ejemplo, del B57 conocemos el B*57:01, B*57:02...). Con el HLA II, la terminología es un poco más compleja debido a que es un complejo de 2 cadenas, como veremos más adelante.

Recuerda...

En resumen las moléculas de histocompatibilidad son:

- **Poligénicas**. Las moléculas de HLA se encuentran en múltiples genes.
- **Polimórficas**. Para cada gen del HLA existen numerosas variantes o alotipos.
- **Codominantes (MIR)**. Cada persona expresa todos los alelos del MCH heredados tanto de la madre como del padre.
- **Herencia en haplotipos (MIR)**. Existen combinaciones de alelos de estos genes que casi siempre se heredan juntos, en bloque (el DQ2 en la mayoría de los casos se hereda con DR3).

Moléculas de clase I: HLA-B, -C, -A

Se localizan en la superficie de la práctica totalidad de células nucleadas y en las plaquetas. Los hematíes, el sincitiotrofoblasto (sí, el citotrofoblasto) y algunos timocitos carecen de HLA-I en su superficie. Cada uno de estos genes codifica la cadena α, que posteriormente se asociará con la β2-microglobulina.

Las moléculas de clase I presentan péptidos antigénicos de origen intracelular que pueden ser de la propia célula o de origen vírico (debido a que la célula ha sido infectada). Otras fuentes son patógenos intracelulares no víricos (*Listeria*, *Plasmodium*), antígenos tumorales, autoantígenos, etc. Estas moléculas de clase I presentan dichos péptidos antigénicos a las células T CD8+ **(MIR)**, capaces de diferenciarse en linfocitos T citotóxicos y destruir a esta célula, si es necesario, mediante mecanismos de apoptosis (activando la vía de FAS), liberación de perforinas y/o citoquinas.

Existe otro grupo de genes MHC de clase I, distintos de los clásicos, llamados de clase Ib. Codifican las moléculas de HLA-E, -F y -G. El HLA-E es fundamental para la interacción con los receptores inhibitorios de las células NK, y el HLA-G es expresado selectivamente en el trofoblasto, participando en el mantenimiento de la tolerancia inmunológica maternofetal.

Moléculas de clase II: HLA-DP, -DQ, -DR

Las moléculas de clase II son expresadas constitutivamente por un subgrupo de células, conocidas como las células presentadoras de antígeno profesionales (células dendríticas interdigitantes, monocitos y linfocitos B). Si bien los linfocitos B expresan

constitutivamente estas moléculas **(MIR 10, 216)**, los linfocitos T activados pueden expresarlas de forma inducida, así como las células endoteliales y epiteliales. De esta forma, hay células que en el contexto de inflamación local son inducidas a expresar moléculas de clase II mediante citoquinas (IFN-α.), con tal de participar en la respuesta inmune. Estas moléculas de clase II presentan péptidos antigénicos a las células T CD4+ para activar la respuesta inmune contra patógenos extracelulares.

Moléculas de clase III

Codifican, entre otros, TNF-α, TNF-β, algunas proteínas del complemento (C2, C4 y Bf) **(MIR)**, la proteína HSP70 y la enzima 21-hidroxilasa.

Procesamiento y presentación del antígeno

Antígenos procedentes del citosol

Los antígenos endógenos (como virales o tumorales) son degradados en el **proteasoma** y transportados al retículo endoplásmico por un transportador específico (TAP). En la luz del retículo, el péptido degradado se une a la molécula HLA-I y, a través del aparato de Golgi, son expresados en la membrana celular. Otras proteínas implicadas en este proceso son: Calnexina (retiene la cadena α en el retículo endoplásmico hasta que se une β2-microglobulina), Tapasina (asociada a TAP), Calreticulina y Erp57.

Antígenos procedentes del espacio extracelular

Los antígenos son captados por la célula mediante endocitosis y, tras ello, se fusionan con lisosomas (formando los fagolisosomas), en donde son degradados por proteasas lisosómicas. Las moléculas HLA-II se encuentran en el retículo endoplásmico junto con un péptido llamado cadena invariable (li), que impide que estas se unan a péptidos endógenos. Tras la fusión del endosoma con el lisosoma, las moléculas de HLA-II se unen a estas vesículas procedentes del retículo endoplásmico, y las proteasas lisosómicas degradan la cadena li, permitiendo la unión de los péptidos exógenos degradados con las moléculas HLA-II.

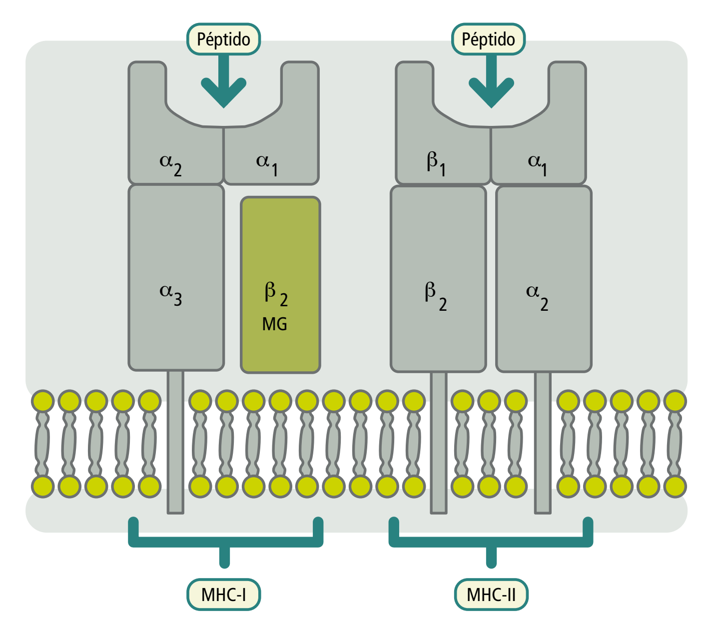


Figura 2. Estructura de las moléculas HLA clase I y II.

	HLA-I (A, B, C)	**HLA-II** (DP, DQ, DR)
CÉLULAS	Todas las células nucleadas	Células presentadoras de antígeno
ESTRUCTURA	Cadena α y β2 microglobulina	Cadena α y cadena β
GENES	Cr 6p y Cr 15 (β2-Microglobulina)	Cr 6p
HENDIDURA	Estrecha	Grande
ANTÍGENO	Intracelular (virus, proteínas tumorales)	Extracelular (toxinas, productos fagocitados)
ACCESORIAS	TAP, Calnexina, Chaperoninas	DM, Li

Tabla 1. Resumen de las características de las moléculas HLA-I y HLA-II.

	ENFERMEDAD	**MARCADOR**
ESPONDILO-ARTROPATÍAS	Espondilitis anquilosante	B27
	Síndrome de Reiter	
	Artritis reactiva	
	Espondilitis psoriásica	
COLAGENOPATÍAS	Artritis reumatoide	DR4
AUTOINMUNES INTESTINALES	Enfermedad celíaca	DQ2 o DQ8
AUTOINMUNES ENDOCRINAS	DM-I	DR2, DR3, DR4
OTRAS	Narcolepsia Esclerosis múltiple	DR2

Tabla 2. Asociaciones significativas de HLA clase I y II con enfermedades.

2.3. Células T

Constituyen el 80% de los linfocitos circulantes. Es el "director de orquesta" de la respuesta adaptativa. Puede actuar directamente (funciones citotóxicas, linfocitos Tc / CD8), o bien indirectamente, regulando el funcionamiento (colaboradores o *helper*, Th / CD4) de su propio linaje, así como el de otros (linfocitos B, monocitos…) por medio de contactos celulares y/o citoquinas. Recuerda que se originan en la médula ósea, pero maduran en el timo.

El repertorio de células T se establece en el timo en etapa temprana de la vida y, a medida que envejecemos, involuciona y empieza a prevalecer la producción de linfocitos T por expan-

sión clonal periférica. El timo continúa funcionando, aunque la maduración linfocitaria va decreciendo, hasta bien entrada a la edad adulta. Todos los linfocitos T son **CD2+** y **CD3+**, por lo que estos antígenos pueden servir de diana terapéutica para inhibir la respuesta inmune mediada por linfocitos T **(MIR 11, 214)**.

El receptor de la célula T (TCR)

El TCR es el equivalente funcional en las células T de la inmunoglobulina de superficie de las células B (que estudiaremos en la inmunidad humoral). Existen dos tipos: TCR1 (γ/δ) y TCR2 (α/β). Los linfocitos TCR γ/δ son una minoría (5%); su función no está clara y parece que intervienen en la protección de mucosas y frente a virus/bacterias. El 95% restante lo constituyen los linfocitos T α/β.

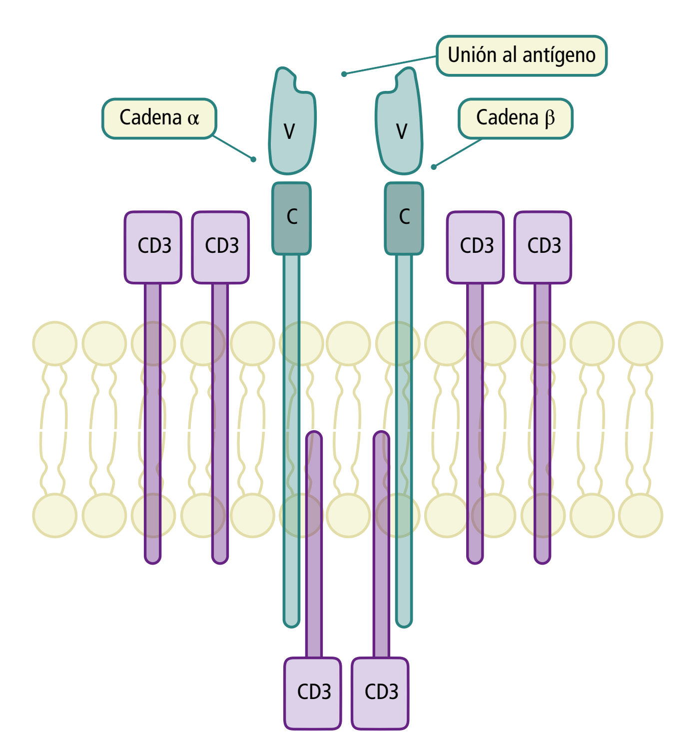


Figura 3. Estructura del TCR, con sus dos cadenas unidas por puentes disulfuro, cada una de ellas con un dominio variable (V) y un dominio constante (C), siempre acompañado de la molécula CD3.

El TCR solo actúa a nivel de la membrana del linfocito T (a diferencia del receptor de célula B o Ig de superficie, que puede ser secretada) y se encarga de reconocer péptidos siempre que vayan presentados por una molécula de histocompatibilidad (HLA-1 por células nucleadas o HLA-2 por células presentadoras de antígeno) **(MIR 12, 216)**. Esta necesidad de reconocer antígenos presentados por moléculas de HLA es la llamada **restricción de histocompatibilidad**. Además, las moléculas HLA presentan el antígeno procesado de manera lineal, sin estructura conformacional. Todo ello difiere de las Ig de los linfocitos B, que no tienen restricción de histocompatibilidad y pueden reconocer antígenos libres con diversas estructuras conformacionales **(MIR)**.

Los genes que codifican las cadenas del TCR se organizan de manera muy parecida a los genes de las cadenas de las inmunoglobulinas, con reordenamientos VJ (cadena α) y VDJ (cadena β), como veremos en la inmunidad humoral. Los genes de la cadenaα y δ están en el cromosoma 14; los de la cadena β y γ en el cromosoma 7.

La división más importante de los linfocitos T es en CD4 (habitualmente T-helper) y CD8 (habitualmente T-citotóxicos), que se encuentran en proporción 2:1, respectivamente (66% y 33%) **(MIR 13, 215)**. También los podemos dividir en CD45 RA (T virgen) y CD45 R0 (T memoria). La citometría de flujo es la herramienta que nos permite cuantificar las células basadas en los receptores de superficie (como CD3, CD4, CD8, etc.) **(MIR)**.

Recuerda...
CD3 = CD-**T**res = Linfocito **T**

Maduración y selección de linfocitos T (generación de autotolerancia)

- **Etapa pretímica**: cuando las células progenitoras llegan al timo procedentes de la médula ósea (también del saco vitelino e hígado en la etapa fetal) carecen de marcadores T y sus genes del TCR no están reordenados ("protimocitos").
- **Etapa tímica**: se da la selección de los linfocitos T útiles y con menor riesgo de autoinmunidad. Tan solo el 5% de los linfocitos superan estas fases. Hay distintas etapas:
  - **I**: timocitos doble negativos o "pre-T" (CD2+, CD3-, CD4-, CD8-, Tdt+). Reordenan la cadena β del TCR.
  - **II**: timocitos doble positivos (CD2+, CD3+, CD4+, CD8+). Esta fase sucede en la corteza tímica y reordenan la cadena α del TCR. Aquí se produce la **selección positiva** **(MIR 11, 213)**: tras haber reordenado el TCR, estos linfocitos interaccionan con las células epiteliales del timo (que expresan moléculas HLA) y se comprueba que su TCR encaja con estas moléculas. Los linfocitos que no reconozcan un TCR son destruidos por apoptosis.
  - **III**: Timocitos simple positivos (CD2+, CD3+, CD4+/CD8- o CD4-/CD8+). Esta fase sucede en la medula del timo dándose la **selección negativa**. Tras haber pasado la selección positiva, los linfocitos T interaccionan por su TCR con moléculas HLA de macrófagos y células dendríticas. Así pues, los linfocitos que se activen frente a antígenos propios o muestren gran avidez por el complejo HLA serán destruidos, siendo un importante mecanismo de prevención de fenómenos de autoinmunidad.

Subpoblaciones linfocitarias T

Población CD4+

Son el 66% de los linfocitos T, siendo la gran mayoría T-helper. Presentan restricción de histocompatibilidad con moléculas de clase II (solo reconocen antígenos exógenos presentados por moléculas HLA-II) **(MIR)**. Al activarse, liberan citoquinas capaces de modular la práctica totalidad de las células del sistema inmune, diferenciándose distintos modos de activación. Normalmente las respuestas se inhiben mutuamente, y el tipo de respuesta generada depende de varios factores, como el patrón molecular asociado a patógenos reconocido o el tipo de célula dendrítica activada, así como las citoquinas liberadas.

(Ver tabla 3 en la página siguiente)

	RESPUESTA Th1	RESPUESTA Th2	RESPUESTA Th3 O T REGULADORAS	RESPUESTA Th17
INMUNIDAD	**Celular** (macrófagos, linfocitos Tc)	**Humoral** (anticuerpos)	**Inmunosupresión**	Inflamación
CITOQUINAS INDUCTORAS/ INHIBIDORAS	**Activadoras:** **IL-12, IFN-γ** **Inhibidoras:** IL-4, IL-10, TGFβ	**Activadoras:** **IL-4**, TNF-α **Inhibidoras:** IFN-γ, IL-12	**Activadoras:** TGF-β	**Activadoras:** TGF-β, IL-6
CITOQUINAS LIBERADAS (MIR 19, 55)	**IL-2 (MIR), IFN-γ**, TNF-α, TNF-β, GM-CSF	**IL-4** (estimula **IgE**) **IL-5** (estimula **eosinófilos**) IL-6, **IL-10**, IL-13	**IL-10, TGF-β (MIR)**	IL-17, IL-22
RESPUESTA	Contra patógenos intracelulares (bacterias, virus, protozoos)	Contra patógenos extracelulares, alérgenos, toxinas	Inmunomodulación, tolerancia y prevención autoinmunidad	Protección de barreras epiteliales (bacterias, hongos)

Tabla 3. Principales respuestas una vez activado el linfocito T CD4 por la CPA **(MIR)**.

Población CD8+

Son el 33% de los linfocitos T. En la mayoría de los casos son T-citotóxicos (no siempre). Presentan restricción de histocompatibilidad con moléculas de clase I (solo reconocen al antígeno cuando les es presentado en conjunción con una molécula de clase I). Reconocen péptidos **endógenos (originarios del citosol)** y eventualmente destruyen la célula que lo presenta (por ejemplo, si una célula infectada por un virus expresa antígenos virales mediante su HLA-I) **(MIR)**. Algunas de las funciones de los linfocitos T CD8+ son:

- **Citotoxicidad celular**: tras el contacto de la célula T citotóxica con el HLA-I, según el antígeno presentado se activa la citotoxicidad. Supone la destrucción celular mediante perforinas (forman poros en la célula diana), siendo el principal mecanismo de citotoxicidad. Algunas citoquinas contribuyen adicionalmente (INFγ, TNF-α, TNF-β).
- **Apoptosis**: supone la muerte celular programada, y es efectuada mediante liberación por parte del linfocito T citotóxico de granzimas, que entran por los poros creados por las perforinas e inducen la activación intracelular de caspasas. También la vía de Fas-Ligando activa esta vía.

  En cuanto a la apoptosis en general, existe una vía extrínseca de apoptosis mediante "receptores letales" (receptores de TNF, FAS-Ligando, receptores letales) cuyos ligandos forman parte de la familia del TNF-α. También existe una vía intrínseca que depende de la mitocondria **(MIR)**; ambas vías acaban confluyendo en la activación de caspasas, que provocan la fragmentación del DNA y la muerte celular. Otras vías apoptóticas dependen de p53 y del citocromo C mitocondrial.

Población TCR γδ+

Expresan el receptor TCR 1 (γδ), normalmente siendo CD4-/CD8-. Abundan en los tejidos epiteliales y sus funciones son poco conocidas. Aparecen temprano en el desarrollo embrionario, antes que otras subpoblaciones y se cree que son un vestigio de un sistema inmune más primitivo.

Recuerda...

Ley del 8: CD4 = MHC-2 (4 × 2=8) CD8 = MHC-1 (8 × 1=8)

Linfocitos CD4. Tipos de respuesta inmune:

- **Th1**: Inmunidad celular. Destrucción de las células infectadas con ayuda de los LTCD8.
  Interleukinas: INFγ, IL-2.
- **Th2**: Inmunidad humoral, activación de linfocitos B y producción de Ac.
  Interleukinas: IL4, IL-5, IL-6.
- **Th3**: Supresión /regulación de la inmunidad.
  Interleuquinas: IL10, TGFß.

Sinapsis inmunológica

El primer paso de esta sinapsis es el reconocimiento por el TCR/CD3 (linfocito T) del MHC-I o -II (de la CPA) con el péptido antigénico. Es el paso crucial y específico (pero no suficiente) para la sinapsis **(MIR)**. Las regiones variables del TCR del linfocito T reconocen el antígeno que le presentan las moléculas HLA de la célula. Además, es necesaria la interacción de CD4/CD8 con las regiones monomórficas del HLA para estabilizar la unión. Otras moléculas de adhesión ayudan a establecer esta sinapsis (ICAM1 y LFA3 de la célula presentadora de antígeno con LFA-1 y LFA2 del linfocito T, respectivamente).

Fase de activación

La membrana de la célula T se divide en microdominios o "balsas lipídicas", permitiendo la coalescencia de las moléculas clave para la señalización intracelular (TCR/CD3, CD28, CD2, LAT y PTKs).

- **CD45**: durante la activación de la célula T es alejada del complejo TCR para permitir que ocurran los procesos de fosforilación que llevan a la activación celular **(MIR)**.

- **CD3**: la molécula de CD3 está conectada al TCR y se encarga de transmitir las señales de activación celular. A través de la interacción con proteínas (ZAP y syk, vías de la calcineurina, ras y PKC) se media la señalización para la activar diversos factores de transcripción de la célula T que controlan la expresión de citoquinas.

Señales coestimuladoras

Para que se desencadene esta señal a través del TCR/CD3 no basta con el simple reconocimiento del péptido antigénico unido a la molécula de MHC. Es necesaria una señal coestimuladora, como la interacción de B7 de la célula presentadora de antígeno (B7.1=CD80 y B7.2=CD86) con el receptor CD28 de la célula T **(MIR)**.

La interacción HLA presentando antígeno con TCR en **ausencia de señal coestimuladora** no solo no logra activar la célula T, sino que induce en esta un estado de **anergia** (no respuesta, tolerancia), que la hace refractaria a la activación en ulteriores reconocimientos del antígeno. También puede conseguirse una tolerancia activa del linfocito T a través del bloqueo de la vía B7/CD28 **(MIR)**. Otra vía coestimuladora clave es la interacción de CD40 (CPA) con CD40-L (CD154, en el linfocito T), que en el caso de que la CPA sea un linfocito B le va a permitir el *switch* o cambio de clase **(ver tema 3.3. Linfocitos B)**. Además de moléculas de superficie, también hay mediadores solubles que actúan como señales coestimuladoras.

Cuando la molécula a la que se une B7 es CTLA-4 (CD152) en lugar de CD28 el efecto es el contrario, ya que se corta la sinapsis inmunológica. Este fenómeno tiene un interés creciente en oncología, donde ya existen fármacos dirigidos a CTLA-4 para evitar el escape inmune de las células tumorales. Otra señal inhibidora es la interacción entre PD1 (linfocito T) y PD-L1 (célula tumoral), que también ha generado la síntesis de fármacos dirigidos a evitar esta inhibición **(ver tema 6.4. Inmunoterapia y cáncer)**.

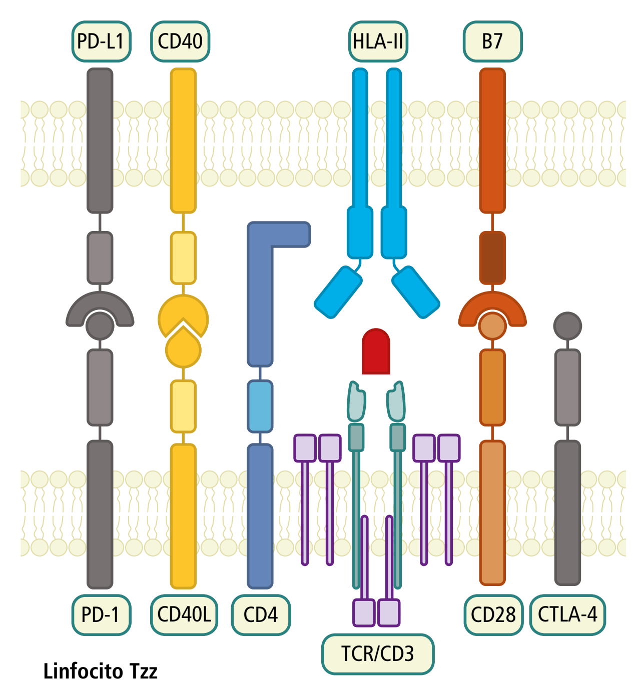


Figura 4. Sinapsis inmunitaria, con la interacción HLA-TCR y las señales coestimuladoras.

2.4. Otras formas de reconocimiento de Ag por las células T

Reconocimiento de Ag-CD1

Aunque generalmente es aceptado que el receptor TCR reconoce antígenos peptídicos mediante el contacto con moléculas de MHC, también puede reconocer antígenos lipídicos presentados por moléculas CD1 (emparentadas con el MHC), presentes en las células dendríticas. Están implicadas células T y NK/T (subgrupo especial de células NK que expresan CD3).

Superantígenos

Los superantígenos son moléculas de naturaleza proteica/glicoproteica, que **se unen directamente, sin necesidad de procesamiento previo (MIR)**, a la superficie lateral de la molécula MHC-II y a la región Vβ del TCR, estimulando la proliferación (inespecífica) de hasta el 20% de todos los linfocitos T totales. Esto genera una gran cantidad de interleuquinas que pueden generar un cuadro inflamatorio global. Los superantígenos más conocidos son la toxina del síndrome del shock tóxico estafilocócico (TSST), y se postula que algunos virus como el VEB o la rabia podrían utilizarlos. Podrían también estar implicados en la patogenia de la artritis reumatoide o la enfermedad de Kawasaki **(MIR)**.

2.5. Células NK ("Natural Killer")

Son un 5% de los linfocitos circulantes y se caracterizan por tener unos gránulos en el citoplasma que utilizarán para su función. Son células con capacidad de citotoxicidad celular sin necesidad de presentación previa, capaces de eliminar células tumorales que ocultan las moléculas HLA-I **(MIR)**. Pertenecen a la inmunidad innata y expresan marcadores como CD16 y CD56, pero no CD3 (al contrario que los linfocitos T). Se les ha atribuido un papel de defensa contra el desarrollo de tumores, rechazo en trasplantes o infecciones contra patógenos intracelulares.

Funciones

- **Citotoxicidad natural**: las células NK expresan receptores (KIR), y, según el tipo de interacción con la célula diana, predomina la actividad inhibidora o activadora. Por ejemplo, el hecho que una célula exprese el MHC-I interacciona con el KIR para inhibir la actividad de la célula NK, mientras que si deja de expresarlo (porque es neoplásica o está infectada), predominará una señal activadora y la célula NK ejercerá citotoxicidad liberando sus gránulos.
- **Citotoxicidad dependiente de anticuerpo**: las células NK expresan CD16, que se fija a la región Fc de la inmunoglobulina IgG. Una célula rodeada de anticuerpos será reconocida por la célula NK y destruida.

2.6. Células presentadoras de antígeno (CPA)

Las CPA (células presentadoras de antígeno profesionales) se encargan de captar el antígeno del medio que las rodea para presentárselo a los linfocitos CD4 (Th). Como ya hemos dicho, presentan HLA-II y B7 y hablamos de **linfocitos B, monocitos-macrófagos y células dendríticas interdigitantes**. Existen otras células que pueden convertirse en CPA profesionales de forma inducible (linfocitos T, células endoteliales) cuando hay inflamación y se estimulan con citoquinas (INF-γ, TNF-α,). Además de las CPA profesionales, recordar que cualquier célula nucleada presenta antígenos mediante su HLA-I a las células T citotóxicas.

Monocito-macrófago (monocito circulante y macrófago en el tejido)

Son, junto a los neutrófilos, los fagocitos del organismo, y se originan a partir de células de estirpe mieloide de la médula ósea. Circulan en forma de monocito y se transforman en monocitos donde pueden proliferar y permanecer meses.

- Ganglios linfáticos.
- Bazo (pulpa roja).
- Médula ósea.
- Pulmón (macrófagos alveolares).
- Hígado (células de Kupffer).
- Hueso (osteoclastos).
- SNC (microglía).
- Sinovial (células de revestimiento tipo A).
- Cavidades serosas (pleura, peritoneo).
- Tejido conjuntivo perivascular.
- Tejido conjuntivo de la piel.

Tabla 4. Tejidos ricos en macrófagos.

Los monocitos-macrófagos forman parte de la primera línea de defensa inmune innata (por medio de la fagocitosis y la liberación de citoquinas actúan antes que la inmunidad adaptativa). Sin embargo, en una segunda fase, también desempeñan un importante papel inductor de respuestas inmunes adaptativas mediante la presentación de antígeno (mediante el HLA-II) a las células Th **(MIR)**. Además, también son capaces de secretar una gran diversidad de citoquinas (IL-1, IL-6, IL-12, IFN-γ, entre otras) que son fundamentales para la activación de linfocitos B y T, así como enzimas hidrolíticas y productos del metabolismo oxidativo.

La fagocitosis es llevada a cabo gracias a sus receptores; fagocitan y destruyen bacterias que reconocen directamente o que están recubiertas por anticuerpos/complemento (opsonizadas). Los receptores que usan son los anteriormente explicados RRPs como TLR-4 (CD14) que reconoce el LPS de las bacterias gramnegativas. También tienen receptores para reconocer la región Fc de las inmunoglobulinas (CD16, CD32) o proteínas del complemento que están opsonizando algún microorganismo (CR1, CR3, CR4) **(MIR)**. También pueden eliminar células tumorales por un mecanismo independiente de anticuerpo.

Un ejemplo clásico de acción macrofágica es la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, en la que el bacilo queda latente dentro del macrófago (es resistente a la fagocitosis) salvo que este sea estimulado por IFN-γ, con lo que conseguirá erradicarlo **(MIR)**.

Por último, recuerda que los macrófagos pueden fusionarse para formar células gigantes multinucleadas, gracias a la secreción de ciertos productos por los linfocitos Th (como el IFN-γ).

Células dendríticas

Son las **principales células presentadoras de antígeno profesionales**, ya que presentan una excepcional capacidad para captar y presentar antígenos a los linfocitos T. Se caracterizan por una elevada expresión de moléculas MHC-II y coestimuladoras, y no expresan marcadores de otros leucocitos (como CD14 de los monocitos o el CD3 de los linfocitos, entre otras). Las células dendríticas expresan receptores TLR (explicados anteriormente) que usan para reconocer antígenos libres y poderlos procesar.

Células dendríticas linfoides/plasmocitoides

Tienen un probable origen linfoide y se localizan en las zonas T-dependientes de los tejidos, así como circulantes en sangre. Son importantes en las respuestas inmunes antivirales y en procesos autoinmunes, secretando IFN-γ. Presentan antígenos a las células T.

Células dendríticas mieloides

- **Células dendríticas intersticiales/foliculares**: se localizan en las áreas B-dependientes de ganglios y bazo, presentando receptores para la región Fc de las Igs así como para el complemento. Capturan antígenos libres en la membrana en forma de inmunocomplejos (es decir, unidos a anticuerpos) y facilitan que puedan ser reconocidos por las células B, ayudando en su maduración. **No expresan HLA-II**.
- **Células dendríticas interdigitantes**: expresan CD1a y son fundamentales para la presentación de antígenos mediante HLA-II a los linfocitos Th. Se encuentran en epitelios (células de Langerhans) y en otras localizaciones **(MIR)**. Una vez capturan un antígeno, las células de Langerhans migran al ganglio linfático (donde son llamadas células dendríticas interdigitantes) y activan a los linfocitos T.

Linfocitos B

Captan antígenos gracias a su inmunoglobulina de superficie y se estudian más adelante **(ver tema 3.3. Linfocitos B)**.

2.7. Leucocitos polimorfonucleares (PMN)

Son leucocitos, pero no linfocitos, constituyendo el 70% de los leucocitos circulantes. Pertenecen a la inmunidad innata, actuando con rapidez. Los encontramos circulantes, pero también en tejidos, y están presentes en prácticamente todas las formas de inflamación actuando como amplificadores y efectores de las respuestas inmunes innatas. Su acumulación y activación incontrolada puede producir graves daños tisulares.

Neutrófilos

Representan más del 90% de los PMN circulantes y, juntamente con los monocitos, son los fagocitos del organismo. Tienen una vida media corta (2-3 días) y tienen un importante papel en la defensa contra bacterias piógenas (mientras que los macrófagos tienen una vida media más larga y se encargan de patógenos intracelulares). La IL8 es su principal quimiotaxina.

Expresan CD16 (reconoce la región Fc de la IgG) y CR1 (CD35; reconoce C3b) para fagocitar bacterias opsonizadas por anticuerpos o por el complemento. No expresan HLA-II dado que no son células presentadoras de antígeno profesionales. Liberan sus gránulos azurófícos (mieloperoxidasa, lisozima, elastasa) y gránulos específicos (lactoferrina, colagenasa, etc.) generando radicales libres con acción microbicida, pero a la vez con potencial efecto dañino para los tejidos.

Eosinófilos

Son células con citotoxicidad en la defensa frente a helmintos. Su principal estímulo de diferenciación es IL-5 **(MIR)**. Los helmintos son tapizados por anticuerpos IgE, a los que se adhieren los eosinófilos (poseen CD32; receptor para la región Fc de la IgE) y desencadenan citotoxicidad dependiente de anticuerpos **(MIR)**. Liberan varias proteínas (proteína básica mayor, proteína catiónica, neurotoxina) que además de ser antihelmínticas también tienen potencial daño tisular, responsable de la mayoría de manifestaciones de los síndromes hipereosinofílicos.

Otra de las funciones de los eosinófilos es atenuar la respuesta inflamatoria, lo que explica la hipereosinofilia de los pacientes atópicos (que no es la causante de la reacción anafiláctica, sino que intentan reducir la inflamación). Secretan histaminasa, arilsulfatasa o fosfolipasa D.

Basófilos/Mastocitos

Ambas células funcionan de un modo muy similar, siendo protagonistas de las reacciones de hipersensibilidad tipo I (atopia, alergia, anafilaxia, se estudian más adelante). Expresan receptores de alta afinidad para la Fc de IgE y tras la interacción con esta liberan los productos de sus gránulos (heparina, histamina, factor quimiotáctico de eosinófilos). También, tras su activación pueden fabricar productos como leucotrienos (LTB4), prostaglandinas, tromboxanos o factor activador de plaquetas. Liberan citoquinas como IL-4 para estimular la respuesta Th2 y la síntesis de IgE. Su acción es potenciada por IL-9.

2.8. Citoquinas

Los términos citoquina, linfoquina e interleuquina se utilizan a menudo de forma intercambiable. Designan ciertas moléculas, generalmente glucoproteínas de bajo peso molecular, producidas por linfocitos, macrófagos y otros tipos celulares, que actúan como mensajeros intercelulares en las respuestas inmunes. Algunas tienen acciones redundantes (misma acción llevada a cabo por distintas citoquinas), interrelacionadas (unas influyen en la síntesis de otras), con distintas dianas celulares (autocrina, paracrina, endocrina) y efectos distintos según la célula estimulada.

La **tabla 5 (ver en la página siguiente)** reúne las más conocidas con sus características. Destacar entre ellas las llamadas "citoquinas proinflamatorias" (IL-1, IL-6 y TNF-α), que inducen fiebre y estimulan la síntesis de proteínas de fase aguda. Entre los efectos beneficiosos de la fiebre se encuentra la inhibición del crecimiento y replicación bacteriana / vírica, además de la estimulación de la actividad bactericida de los fagocitos. También estimula la síntesis y actividad de los linfocitos T, así como de la producción de citoquinas. La fiebre no activa el sistema del complemento por ninguna vía **(MIR 14, 55)**. La fiebre aumenta el consumo metabólico y en casos extremos puede producir desnaturalización de proteínas, lo que supone un riesgo vital. Temperaturas >43 ºC son prácticamente incompatibles con la vida.

CITOQUINAS	ORIGEN	ACCIONES
IL-1	Macrófagos, entre otros	Proinflamatoria, fiebre, inflamación, síntesis de reactantes de fase aguda
IL-2	Células Th (auto-estimulación)	Diferenciación y proliferación células T
IL-3	Células T, NK y epiteliales del timo	Favorece hematopoyesis
IL-4	Células Th (Th2)	Proliferación células B, favorece switching a IgE **(MIR 18, 58)**
IL-5	Células Th (Th2), mastocitos	Diferenciación y proliferación eosinofilos **(MIR)**
IL-6	Macrófagos, entre otros	Proinflamatoria, fiebre, inflamación, síntesis de reactantes de fase aguda
IL-7	Estroma médula ósea y timo	Induce diferenciación linfocitaria B y T
IL-8	Macrófagos, entre otros	Quimiotaxis de neutrófilos
IL-9	Células T	Potencia actividad mastocitos
IL-10	Células T (Th2 y ThReg)	Supresor de función macrofágica **(MIR 14, 56)**
IL-11	Fibroblastos, estroma	Hematopoyesis, trombopoyesis
IL-12	Macrófagos, células B	Induce diferenciación a Th1, activa NK y Tc
IL-13	Células T	Crecimiento y diferenciación linfocitos B, Inhibe producción citoquinas macrofágicas
TNF-α	Macrófagos, NK, células T	Efecto citotóxico en células tumorales, inflamación, síntesis de reactantes de fase aguda, patogenia del shock séptico y caquexia
IFN-α	Leucocitos	Inhibe replicación viral **(empleado como tratamiento en hepatitis virales)**
IFN-β	Fibroblastos	Inhibe replicación viral **(empleado en esclerosis múltiple)**
IFN-γ	Células Th1, Tc, NK	Activa macrófagos, induce Th1, inhibe Th2

Tabla 5. Principales citoquinas.

Tema 3



Autores: *Jorge Adeva Alfonso, H. G. U. Gregorio Marañón (Madrid). Óscar Cabrera Marante, H. U. 12 de Octubre (Madrid). Álex Bataller Torralba, H. Clínic (Barcelona).*

Enfoque MIR

Se debe estudiar sin profundizar demasiado. Sí que debes dominar la IgG y la IgM. Presta atención también al complemento.

A modo de recordatorio, tanto la inmunidad natural como la adaptativa poseen sus propios elementos humorales. Si bien las citoquinas son comunes a ambos bandos, los anticuerpos son específicos de la inmunidad adaptativa y el sistema del complemento de la innata.

INNATA	ADQUIRIDA
Citoquinas	
Complemento	Anticuerpos

Tabla 1. Componentes de la inmunidad humoral.

La respuesta inmune humoral adaptativa se ejerce gracias a los **linfocitos B** que se especializan en **células plasmáticas** que secretan los anticuerpos. Para hacerlo, en la mayoría de las ocasiones se requiere de una colaboración con la inmunidad celular, es decir los linfocitos T. Como ya vimos en el capítulo 2, la inmunoglobulina de superficie (receptor de célula B o BCR) es a las células B lo que el TCR es a las T. Recuerda que las células B también expresan HLA-II ya que también son células presentadoras de antígeno profesionales.

3.1. Anticuerpos (inmunoglobulinas)

Generalidades

Estructuralmente, los anticuerpos son inmunoglobulinas, por lo que a menudo ambos términos se usan indistintamente. Son sintetizadas por las células plasmáticas en los órganos linfoides, pero son capaces de realizar su función lejos de su lugar de síntesis **(MIR)**.

Realmente, los anticuerpos son un tipo más de proteínas que pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas, que son un conjunto de proteínas que tienen un dominio de inmunoglobulina en su composición (repeticiones en tándem de un dominio globular de unos 110 aminoácidos). Incluye, entre otras, el TCR, CD4, CD8, CD19, MHC-I y -II, B7, CD28 y moléculas de adhesión celular (ICAM-1, -2 y -3; LFA-1 y -3).

Estructura

Están constituidas por 4 cadenas polipeptídicas: 2 cadenas pesadas (H de "*Heavy*") y 2 cadenas ligeras (L de "*Light*"). Las dos cadenas H y las dos cadenas L son idénticas entre sí. Esto requiere el fenómeno de exclusión alélica: las células B tienen dos alelos distintos para cadenas H y dos alelos distintos para cadenas L; cada célula B reordena y expresa solo un alelo para cadena H y un alelo para cadena L (excluyendo el otro alelo). Las dos cadenas pesadas están unidas por puentes disulfuro, y cada cadena pesada se une a una cadena ligera mediante un puente disulfuro.

Aunque hay 2 tipos de cadenas L, denominadas kappa (κ) y lambda (λ) (existe predominio fisiológico de kappa sobre lambda), son las cadenas pesadas las que marcan la clase de las inmunoglobulinas (también llamado **isotipo**). Así, hay 5 clases de cadenas H con sus correspondientes isotipos, con claras diferencias funcionales importantes **(MIR 13, 212)**: γ(IgG), μ(IgM), α(IgA), δ(IgD) y ξ(IgE).

Por medio de la enzima papaína, la Ig se escinde en tres fragmentos: dos idénticos (Fab) y un tercero (Fc), ambos con importantes funciones efectoras **(ver figura 1 en la página siguiente)** **(MIR)**:

- **Fab** (Fragmento de unión al antígeno, "*antigen binding*"): es responsable de la unión al antígeno (Ag) **(MIR)**. Contiene una cadena ligera completa, y los dominios VH y CH1 de una cadena pesada.

  La variabilidad en la secuencia de aminoácidos no es la misma a lo largo de todo el dominio variable. Pueden identificarse tres regiones de mayor variabilidad, denominadas **regiones hipervariables**, que son las que determinan la especificidad de la inmunoglobulina para un antígeno específico. El lugar del anticuerpo definido por estas regiones se llama **paratopo** y se une a una región específica del antígeno (**epítopo**), determinando el **idiotipo** de esta inmunoglobulina (es decir, a qué epítopo de qué antígeno va dirigida la Ig) **(MIR)**.

- **Fc** (Fragmento cristalizable) contiene la mayor parte de la región constante de las dos cadenas pesadas (dominios CH2 y CH3), incluyendo los enlaces disulfuro en la región denominada bisagra. Presenta múltiples funciones, entre las cuales destacamos:
  - Activación del complemento **(MIR)** por medio de inmunocomplejos (IgM e IgG).
  - Paso transplacentario (solo IgG).
  - Unión a receptores Fc en la superficie de las células (IgG e IgE).
  - Opsonización-fagocitosis: neutrófilos y monocitos.

- Citotoxicidad dependiente de anticuerpos **(MIR)**.
- Formación de polímeros mediante interacción con la cadena J-IgM e IgA.
- Anclaje a la membrana plasmática de la célula B.

Además de los posibles isotipos e idiotipos comentados, existen los **alotipos** de las Ig. Son variantes polimórficas dentro de la molécula, que permiten distinguir inmunoglobulinas funcionalmente iguales (por ejemplo, IgG antiCMV) entre dos individuos diferentes pertenecientes a la misma especie. Se emplean en criminología o en pruebas de exclusión de la paternidad.

Figura 1. Estructura de la molécula de inmunoglobulina.

Figura 2. Niveles de variación de las inmunoglobulinas.

Isotipos de inmunoglobulinas

(Ver tabla 2 en la página siguiente)

(Ver figura 3)

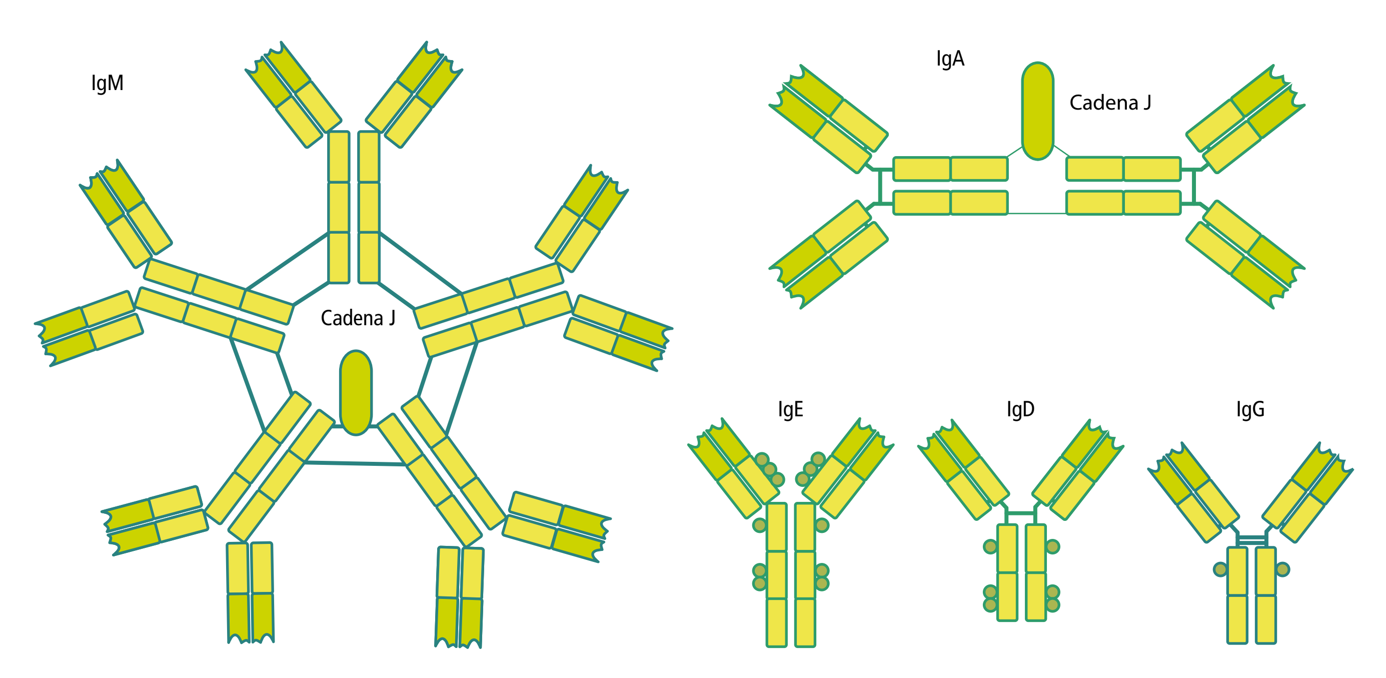


Figura 3. Representación de las diferentes Ig.

	G	A	M	D	E
% EN SANGRE	75%	15%	10%	<1%	<1%
SEMIVIDA (DÍAS)	21	6	5	<5	<5
SUBCLASES	4 (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)	2 (IgA1, IgA2)	1	1	1
ESTRUCTURA	Monómero	Monómero (IgA1) (sangre) Dímero (IgA2) (secreciones)	Monómero (IgS) Pentámero (sangre)	Monómero	Monómero
LOCALIZACIÓN	Secreciones internas **(MIR)**	Predomina en mucosas (MALT) y secreciones externas (ej, leche materna) **(MIR)**	No atraviesa membranas biológicas (mayoritariamente, 80%, intravascular) **(MIR)**		
FUNCIONES	• Atraviesa la placenta (única) **(MIR 13, 212)**. • Activa vía clásica del complemento (salvo IgG4) **(MIR)**. • CCDA **(MIR)**. • Marcador de respuesta secundaria **(MIR)**. • Reconoce la proteína A de *S. aureus* por Fc (salvo IgG3). • Neutralización de toxinas bacterianas (antitoxina) **(MIR)**.	• Protección bacteriana y vírica en mucosas **(MIR 17, 50)**. • Prevención de entrada de alérgenos en mucosas.	• IgS (monómero). • Activa el complemento (la más potente). • Marcador de respuesta primaria. • Marcador de infección crónica. • Marcador de infección intrauterina (la primera Ig de producción fetal) **(MIR)**. • Ejemplos: Factor reumatoide (IgM anti-IgG) **(MIR)**, isohemaglutininas, y aglutininas frías (crioaglutininas).	• IgS.	• Alergia (RHS-I) por mastocitos / basófilos. • Defensa frente a helmintos.

CCDA: Citotoxicidad dependiente de anticuerpos; IgS: Inmunoglobulina de superfície; RHS-I: Reacción de hipersensibilidad tipo I.

Tabla 2. Características de los distintos isotipos de inmunoglobulinas **(MIR)**.

Recuerda...

GAMDE

Orden de las cinco clases de Igs de mayor a menor atendiendo a:
- Su concentración en suero.
- Su vida media.
- Proteínas monoclonales más frecuentes en el mieloma múltiple.

3.2. Inmunogenicidad y tipos de antígeno

Un antígeno es una molécula capaz de ser reconocida por el sistema inmune. La inmunogenicidad es la capacidad de un antígeno para inducir una respuesta inmune específica y viene marcada por:

- Complejidad y peso molecular (mayor cuanto mayor sea).
- Composición (de mayor a menor inmunogenicidad): proteínas > hidratos de carbono > lípidos.

Hay antígenos incompletos (haptenos) que son moléculas de bajo peso molecular, capaces de ser reconocidas por el sistema inmune (por ejemplo, de ser reconocidos por anticuerpos) pero incapaces de estimular una respuesta (liberación de anticuerpos). Mediante la unión a una proteína (*carrier*) pueden volverse inmunógenos.

Antígenos T-dependientes

La mayoría de los antígenos precisan, para poder desencadenar una adecuada respuesta de anticuerpos, una colaboración con los linfocitos Th. Son siempre de naturaleza proteica y capaces de generar memoria y, por ello, respuestas de tipo secundaria (básicamente mejor que la primaria y basada en IgG).

Antígenos T-independientes

Se llaman así porque pueden activar directamente a las células B a producir anticuerpos sin colaboración con las T. En estos casos, la respuesta es siempre primaria, predominantemente

IgM (e IgG2 para los antígenos tipo polisacáridos) sin generar memoria **(MIR)**. Se diferencian 2 tipos de antígenos T- independientes:

- **TI-1**. Capacidad intrínseca de activar la célula B. A altas concentraciones se comportan como mitógenos, consiguiendo una activación policlonal de linfocitos B; el ejemplo clásico es el lipopolisacárido (LPS) de las bacterias Gram negativas.
- **TI-2**: polímeros de unidades repetitivas (determinantes antigénicos repetidos que provocan el entrecruzamiento masivo de Ig de superficie activándolo) como los polisacáridos de las cápsulas bacterianas (neumococo, *Haemophilus*), Tras ser reconocidos por la célula B, estos antígenos no son presentados a la célula T **(MIR)**. Se producen anticuerpos multirreactivos (capaces de unirse a numerosos ligandos diferentes) con escasa especificidad y sin memoria.

3.3. Linfocitos B

Constituyen el 15% de los linfocitos circulantes y es la célula protagonista de la inmunidad humoral, pues se encarga de sintetizar los anticuerpos (además de ser una célula presentadora de antígeno profesional **(MIR 10, 216)**.

Maduración y síntesis del receptor de célula B

El linfocito B madura en la médula ósea y allí se encarga de reordenar los genes de la cadena pesada (cromosoma 14) y ligera (cromosoma 2 y 22) de las inmunoglobulinas. Estos genes tienen varias regiones V, D y J (los de la cadena ligera solo V y J), y el linfocito B los reordena, obteniendo una combinación V(D)J específica, que será la que determinará la región variable de su inmunoglobulina (y por lo tanto, su especificidad hacia un antígeno en concreto). Además, entre las uniones de estas regiones se añaden unos pocos nucleótidos al azar (gracias a la enzima Tdt), aumentando aún más la variabilidad entre linfocitos. Tras este proceso, el linfocito resultante tendrá una combinación propia, distinta a la de los otros linfocitos y su descendencia mantendrá ese mismo reordenamiento (concepto de receptores clonotípicos) **(MIR 18, 57)**. Inicialmente, la Ig que expresará en la membrana (receptor de célula B) será en forma de IgM o IgD.

Cambio de isotipo e hipermutación somática

Tras el estímulo antigénico del linfocito B, este tiende a expandir su clona, existiendo células que, en contacto con el linfocito T, experimentan el fenómeno de **cambio de isotipo** o "*switching*" (pasan de expresar IgM / IgD a expresar IgG, IgA e IgE, antes de, eventualmente, diferenciarse a célula plasmática para secretar ese anticuerpo). Este fenómeno se da gracias a la interacción de CD40 (en el linfocito B) con CD40-Ligando (en la célula T). Esto es posible gracias a que se mantiene el reordenamiento VDJ (que nos da la secuencia de la región variable) y se cambia la cadena de la región constante mediante un proceso de *splicing* alternativo.

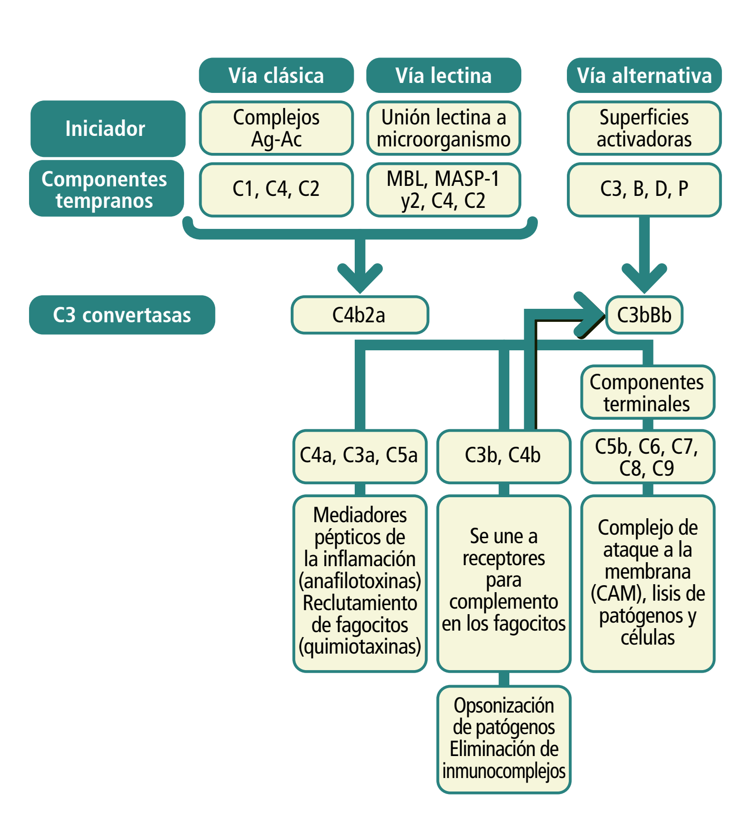
El linfocito B, tras el contacto con el antígeno, experimenta el fenómeno de **hipermutación somática** **(MIR 16, 49)**. Se trata de mutaciones en las regiones hipervariables de la inmunoglobulina; se seleccionarán los subclones de esos linfocitos B que tras este proceso hayan aumentado (madurado) la afinidad de su inmunoglobulina por el antígeno en cuestión. Con ellos se logra la maduración de la afinidad, que es un fenómeno exclusivo de las células B (no se da en la células T).

Célula plasmática

Tras todos los fenómenos de síntesis y maduración, la célula B madura puede convertirse en una célula B memoria o bien se especializa en secretar anticuerpos, convirtiéndose en una célula plasmática. Esta pierde los marcadores de membrana B (CD20) **(MIR)** y reside mayoritariamente en la médula ósea.

3.4. El sistema del complemento

El sistema del complemento consiste en un sistema de proteínas plasmáticas que actúan en cascada y cuya función es "complementar" el sistema inmune en su vertiente humoral. Está formado por 3 vías (clásica, alternativa y vía de las lectinas), las cuales convergen en un punto común (C3 convertasa) desde donde empieza la vía común del complemento, que concluye con la formación del complejo de ataque de membrana (CAM). La vía clásica se desencadena por contacto con anticuerpos unidos a antígenos (es decir, inmunocomplejos) y es la más frecuente; la vía de las lectinas se activa por medio de la proteína MBL ("Manose binding lectins") que se une a carbohidratos (tipo manosa) de la superficie bacteriana. La vía alternativa se activa a través de la unión de C3b a la superficie del microorganismo, y es la que fija de forma más fuerte el complemento en este primer enlace **(MIR)**.



MBL: lectina fijadora de manano MASP: serinproteasa asociada a MBL.
Los isotipos capaces de activar la vía clásica del complemento son IgG e IgM **(MIR)**.

Figura 4. Sistema del complemento.

Las funciones del complemento son las siguientes:

- Defensa frente a microorganismos. Lisis por rotura de membranas celulares (por medio del CAM) **(MIR)**.
- Opsonización-fagocitosis (C3b/C4b y sus receptores en macrófagos). La opsonización es el "marcaje" de un microorganismo por moléculas para las cuales las células citotóxicas o fagocíticas tienen receptores (Rc de complemento), y servirá de señal para atacarlo o fagocitarlo **(MIR 17, 49)**.
- Anafilotoxinas (C5a, C3a, C4a). Provocan la degranulación de mastocitos y basófilos (por un mecanismo independiente de IgE) produciendo una reacción inflamatoria local similar a la anafiláctica (se denominan reacciones anafilactoides) **(MIR)**.
- Quimiotaxinas: C5a es el fragmento más estable y de mayor potencia biológica. C5a también actúa directamente sobre neutrófilos y monocitos, con efectos quimiotácticos.
- Opsonización y aclaramiento de inmunocomplejos (gracias a vía clásica y a C3b) **(MIR)**. Los IC son opsonizados por C4b y C3b, los cuales son reconocidos por los eritrocitos (poseen CR1). Por medio del complejo eritrocito-CR1/C3b los IC son transportados por la sangre hasta el hígado o el bazo, donde los macrófagos captan los inmunocomplejos y los degradan.

La importancia de esta función se pone de manifiesto en los pacientes con deficiencias congénitas de los componentes tempranos del sistema del complemento, que tienen disminuida la capacidad de aclarar inmunocomplejos circulantes y son susceptibles de padecer enfermedades mediadas por inmunocomplejos (vasculitis, glomerulonefritis, etc.)

También existen proteínas reguladoras del complemento, que son factores que inhiben o frenan la activación de este. Entre ellas encontramos algunas en membranas celulares como CD59 (protectina), DAF (CD55) (factor acelerador de la degeneración), MCP (CD46) (proteína cofactor de membrana) así como otras solubles como inhibidor de C1 (C1-inhibidor, ver más adelante su relación con el angioedema hereditario), factor H o factor I.

Tema 4

Patología del sistema inmunitario

Autores: *Óscar Cabrera Marante, H. U. 12 de Octubre (Madrid). Álex Bataller Torralba, H. Clínic (Barcelona). Jorge Adeva Alfonso, H. G. U. Gregorio Marañón (Madrid).*

Enfoque MIR

Es recomendable tenerlas bien esquematizadas, conociendo la clínica típica de los distintos grupos, pues te ayudará a responder las preguntas. Relaciónalo muy bien con la fisiopatología.

4.1. Inmunodeficiencias

Generalidades

Se denomina de esta manera a condiciones en las que, por algún defecto del sistema inmunitario, el paciente queda menos protegido, mayormente contra infecciones, aunque también suelen presentar enfermedades autoinmunes (disregulación), cáncer o respuesta inflamatoria alterada. Según su origen se pueden dividir en primarias y secundarias **(ver tabla 1)**.

A la hora de clasificar una inmunodeficiencia, se debe tener en cuenta que las inmunodeficiencias secundarias antes mencionadas (VIH, CMV...) son mucho más frecuentes que las primarias. También es necesario pensar en posibles defectos anatómicos o funcionales locales que pueden generar mayor tasa de infecciones en un órgano o región (fibrosis quística, malabsorción, reflujo gastroesofágico, cuerpo extraño bronquial, defectos en vías urinarias...). Recuerda la relación entre la edad del paciente y el funcionamiento del sistema: el sistema inmune envejece y pierde facultades. A esto le llamamos inmunosenescencia **(MIR)**.

En general, los pacientes con inmunodeficiencias primarias suelen contar una historia personal de infecciones de repetición, alergias o autoinmunidad y/o una historia familiar de inmunodeficiencias, autoinmunidad o de consanguinidad. Existen más datos clínicos y epidemiológicos que pueden ayudarnos, no solo a sospechar una inmunodeficiencia en concreto, sino que también nos pueden orientar sobre el tipo **(ver tabla 2 en la página siguiente)**.

Recordemos del tema 3 que el linfocito B requiere de la colaboración del T para el cambio de clase (*switching* de isotipo). Por ello, la mayor parte de las inmunodeficiencias celulares suelen cursar con alteración humoral y el resultado es una inmunodeficiencia combinada.

Diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias

Tras la sospecha de una inmunodeficiencia primaria, según el tipo sospechado, deberemos realizar una historia clínica y una exploración física, así como una serie de exploraciones complementarias **(ver tabla 3 en la página siguiente)**.

Estas pruebas, acompañadas de una adecuada bioquímica (calcio, ácido úrico, enzimas hepáticas...), pueden ayudarnos a enfocar el diagnóstico. La citometría de flujo es utilizada para cuantificar poblaciones celulares en sangre periférica **(MIR)**, utilizando anticuerpos monoclonales fluorescentes contra los marcadores de superficie y nos sirven para diferenciar cada célula **(ver tabla 4 en la página siguiente)**.

En la actualidad se cuenta con estudios genéticos como la secuenciación masiva con la que se pueden estudiar múltiples genes candidatos a presentar alguna mutación causal de la inmunodeficiencia del paciente. En estos pacientes, tanto en el momento del diagnóstico como en el seguimiento, es necesario un adecuado control microbiológico de los gérmenes a los que son susceptibles (cultivos, PCR de virus, etc.) En caso de

	INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS	INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS
CAUSAS	Intrínseca o genética	Extrínseca al sistema inmune
MÁS FRECUENTES	• Humorales (50%). • Celulares/Combinadas (30%). • Alt. Fagocitosis (18%). • Alt. Complemento (2%). **Humorales más frecuentes:** 1.º IgA; 2.º IDVC; 3.º Enf. Bruton	• **Primera causa global**: malnutrición. • **Países desarrollados**: iatrogenia (corticoides, inmunosupresores y quimioterápicos) **(MIR)**. **Otros**: infecciones (VIH), traumas, procedimientos quirúrgicos, uremia, diabetes y neoplasias.
APARICIÓN	Mayormente **congénitas** (desde el nacimiento o la infancia), pero en algunos casos adquirida (p. ej., ID común variable)	Mayormente **adquiridas** (aparecen a lo largo de la vida). En el caso del VIH periparto, es congénita.
CLÍNICA	Mayor incidencia de otras alteraciones del sistema inmune o fenotípicas	Suelen presentar únicamente infecciones

Tabla 1. Diferencias entre inmunodeficiencias primarias y secundarias.

	HUMORAL	CELULAR/ COMBINADA	FAGOCITOSIS	COMPLEMENTO
INMUNIDAD AFECTA	Adaptativa	Ambas	Innata	
EDAD DE DEBUT	La mayoría en la edad adulta, aunque también en la infancia	Desde el nacimiento	La mayoría en la infancia	Cualquier edad
CLÍNICA O SOSPECHA	2 o más infecciones pulmonares o de ORL Meningitis Diarrea **(MIR 15, 220)**	Neumonía bilateral intersticial Muguet oral Diarrea Infecciones oportunistas	Infecciones por hongos y bacterias saprófitas en forma de **abscesos cutáneos (MIR)**	Meningitis Enfermedades por depósito de inmunocomplejos
INFECCIONES TÍPICAS	**Bacterias piogénicas:** *H. influenzae,* *S. aureus,* *S. pneumoniae* **(MIR)** **Protozoos:** *Giardia lamblia* **Virus:** Polio, Echo, hepatitis B	**Virus:** VHS, VVZ, CMV **Hongos:** *Candida* spp., *Aspergillus* spp., Criptococo, *Pneumocystis jiroveci* **Protozoos:** *Toxoplasma gondii* **Micobacterias**	**Bacterias:** *S. aureus* **Hongos:** *Aspergillus* spp., **Micobacterias**	**Bacterias encapsuladas:** *Neisseria* spp
MEDIDAS PREVENTIVAS Y PRECAUCIONES	Vacunación Si déficit IgA NO administrar Ig i.v.	No vacunar gérmenes vivos Irradiar hemoderivados (evitar EICH)	IFN-γ en EGC	Vacunación
TRATAMIENTO	Ig (iv/sc) de mantenimiento Antibioterapia (TPH si grave)	Antibioterapia Trasplante de progenitores hematopoyéticos es curativo	Antibioterapia	Antibioterapia

Tabla 2. Tipos de inmunodeficiencias primarias.

LINFOCITOS B E INMUNIDAD HUMORAL	• Inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgE). Subclases de IgG. • Isohemaglutininas y serologías. • Respuesta a vacunas o producción de anticuerpos específicos. • Subpoblaciones de linfocitos B presentes por citometría de flujo (naïve, transicionales, zona marginal, memoria con cambio de clase, plasmablastos).
LINFOCITOS T E INMUNIDAD CELULAR	• Hemograma. • Porcentaje y número absoluto de linfocitos T y resto de linfocitos. • Subpoblaciones de linfocitos T (CD4, CD8 con fenotipo naïve, memoria, efector). • Capacidad de proliferación de linfocitos en respuesta a mitógenos. • Test cutáneos de hipersensibilidad retardada (p. ej Mantoux).
SISTEMA FAGOCÍTICO	• Hemograma. • *Burst test* o test de estallido respiratorio: evalúa la capacidad oxidativa (reducción de dihidrorodamina) de los neutrófilos.
COMPLEMENTO	• Cuantificación de C3 y C4 como despistaje. • Pruebas funcionales de complemento CH50 (para la vía clásica) AH50 (vía alternativa). • Cuantificación del resto de factores del complemento.

Tabla 3. Pruebas complementarias para el despistaje de las inmunodeficiencias primarias.

déficit de anticuerpos, las serologías podrían mostrar resultados falsos negativos.

MARCADORES EN CITOMETRÍA DE FLUJO
• **Células B**: CD19, CD20, Ig de superficie. • **Células T**: CD3, CD4, CD8, TCR. • **Células NK**: CD16, CD56. • **Monocitos**: CD14, CD15.

Tabla 4. Marcadores para diferenciar células en citometría de flujo.

Clasificación de las inmunodeficiencias primarias

A. Inmunodeficiencias humorales.

B. Inmunodeficiencias celulares y combinadas.

C. Inmunodeficiencias por alteración de la fagocitosis.

D. Inmunodeficiencias por alteración del complemento.

E. Enfermedades que cursan con disregulación.

F. Fenocopias de inmunodeficiencias primarias.

G. Defectos de la inmunidad innata e intrínseca.

H. Enfermedades autoinflamatorias.

A. INMUNODEFICIENCIAS HUMORALES

El linfocito B es la célula involucrada en estas enfermedades, en las que hay un defecto en la producción de anticuerpos. Las explicamos por orden de frecuencia en nuestro medio:

1. Déficit selectivo de IgA

Corresponde a la IDP más frecuente, con una prevalencia de 1/800 recién nacidos vivos. La causa molecular o el tipo de herencia son desconocidos. El 85% son asintomáticos, por lo que está infradiagnosticada. En los casos sintomáticos, la clínica más frecuente es:

- Infecciones por **Giardia lamblia** y de vías respiratorias superiores.
- Clínica de **atopia o asma**.
- Enfermedades autoinmunes (**celiaquía**, así como otras).

Precaución: en estos pacientes no podremos emplear la prueba de la IgA antitransglutaminasa como despistaje de celiaquía, ya que podría dar un falso negativo. En su lugar se emplea la IgG. Estos pacientes no requieren tratamiento con Inmunoglobulinas ya que este tratamiento contiene casi exclusivamente la IgG (no se sustituye la IgA). Además, la poca IgA que contienen estos preparados puede desencadenar una reacción adversa por ser un antígeno al que no están expuestos estos pacientes **(MIR)**. Esto hay que tenerlo en cuenta al transferir cualquier derivado sanguíneo. Algunos casos pueden requerir antibioterapia de soporte.

2. Inmunodeficiencia variable común

Es un diagnóstico de exclusión que agrupa múltiples patologías que afectan la diferenciación de los linfocitos B hacia célula plasmática y que generan una producción defectuosa de anticuerpos específicos. En menos del 25% de los casos se encuentra algún defecto genético asociado. El resto de casos posiblemente sean de causa poligénica.

El número de linfocitos B suele ser normal o ligeramente bajo, pero con IgG muy disminuida **(MIR)** e IgM o IgA por debajo de la normalidad. La edad de comienzo más frecuente está entre los 20 y los 30 años **(MIR)**, y no hay diferencia entre varones y mujeres. Manifestaciones clínicas:

- Las infecciones de repetición propias de IDP humorales: respiratorias altas y bajas e intestinales. Cursan de manera más tórpida, complicada y con peor respuesta a los antibióticos.
- Asociación con enfermedades autoinmunes.
- Mayor incidencia de citopenias, en algunos casos autoinmunes.
- Aumento de la prevalencia de neoplasias hematológicas (linfomas) y cánceres sólidos (ej. gástricos).

Se debe pautar antibiótico precozmente en los episodios de infección e iniciar el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas o subcutáneas.

3. Agammaglobulinemia ligada a X (enfermedad de Bruton) (MIR)

Los afectados presentan una incapacidad para que los linfocitos B precursores pasen a convertirse en linfocitos B y células plasmáticas por un defecto en la tirosin-kinasa de Bruton (BTK). Existe ausencia completa de células CD19 (linfocitos B). Como consecuencia, los pacientes carecen de inmunoglobulinas y presentan infecciones repetidas desde el nacimiento.

Las infecciones bacterianas, meningoencefalitis por virus echo y *Giardia lamblia* son las más frecuentes. Es imprescindible el tratamiento con inmunoglobulinas i.v. periódicamente.

4. Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia

Durante los últimos meses de la gestación, la IgG materna pasa a través de la placenta y está presente en la sangre del recién nacido hasta los 6-8 meses de vida, periodo en el que lactante ha ido alcanzando progresivamente niveles suficientes de su propia IgG. Recordemos que en el recién nacido aparece primero la IgM (2 meses antes de nacer), después la IgG (en el parto) y, finalmente, la IgA (2 meses después de nacer). Como consecuencia, entre los 3 y 6 meses de vida, existe una **hipogammaglobulinemia fisiológica**, con valores de IgG bajos. En algunos niños, este déficit fisiológico se prolonga hasta los 3 o 4 años, en cuyo caso se dice que padecen una hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia.

Recuerda...
Las inmunoglobulinas se empiezan a producir por arte de **MaGiA** (**orden de aparición**).

5. Déficit de subclases de IgG y de anticuerpos específicos

El déficit de subclases de IgG se trata de una disminución de una o dos de las subclases de IgG conocidas (más frecuentemente IgG2 e IgG4), con niveles normales de IgG total y de las otras inmunoglobulinas. Pueden acompañarse de déficit de IgA o evolucionar a ID variable común. Estos pacientes pueden sufrir de infecciones sinopulmonares recurrentes o crónicas que requieren tratamiento antibiótico y, en algún caso, gammaglobulinas.

También existen pacientes con déficit de producción de anticuerpos específicos contra un determinado antígeno, pero con niveles de IgG, M y A normales y respuesta a otros antígenos. Puede ser una deficiencia específica de anticuerpos frente a las vacunas dTPA (tétanos, tos ferina y difteria) o triple vírica (sarampión, rubeola, parotiditis). Al igual que el caso anterior, la terapia con gammaglobulinas puede ser considerada.

B. INMUNODEFICIENCIAS CELULARES Y COMBINADAS (MIR)

Las inmunodeficiencias combinadas (IDC) y las inmunodeficiencias combinadas graves o "severas" (IDCG) son un grupo de enfermedades genéticas caracterizadas por la deficiencia del linfocito T (bien linfopenia y/o función) y deficiencia de la función del linfocito B **(MIR)**. La frecuencia es aproximadamente de 1:50.000 nacidos. Se han descrito más de 40 defectos genéticos diferentes que pueden causar este tipo de inmunodeficiencia.

Manifestaciones clínicas: presentan una alta susceptibilidad a las infecciones tanto por virus, por bacterias intracelulares y por hongos (oportunistas: *Candida*, *Pneumocystis*). Suelen acompañarse de retraso en el crecimiento y manifestaciones cutáneas. En el caso de las IDCG el debut es precoz (antes del primer año de vida) y las infecciones suelen ser más graves y frecuentes. Las **inmunodeficiencias combinadas graves o "severas"** más frecuentes son:

- **Deficiencia de IL2RG** (deficiencia de la cadena gamma común del receptor de la IL-2): (también llamado CD132). Es una cadena presente en varios receptores, no solo en el receptor de IL-2.
- **Déficit de ADA (Adenosin Desaminasa)**: se asocia displasia condroesternal.
- **Otras IDCG**: organizadas según si afectan linfocitos B y NK, además de T (mutación en *JAK3*, *PRKDC*, disgenesia reticular, etc).

A continuación, se explican las **inmunodeficiencias combinadas (NO "severas")**. Estas no suelen cursar con linfopenia ni déficit de linfocitos T:

- **Síndrome híper-IgM**: debido a un déficit de CD40-L (ligada al X) o un déficit de CD40 (AR): se produce por una alteración a nivel del proceso de cambio (*switching*) de clase que ocurre tras el reconocimiento antigénico y la activación inicial de la célula B virgen. Esta interacción es fundamental para que el linfocito B se active y pase de producir IgM a producir IgG e IgA. Los pacientes afectados presentan niveles altos o normales de IgM, pero en cambio otras inmunoglobulinas como la IgA e IgG se encuentran disminuidas. Asociada además neutropenia y trombopenia. Son típicas las infecciones oportunistas y las neumonías intersticiales.
- **Déficit de DOCK8**: hipereosinofilia y hiperIgE, atopia severa, infecciones cutáneas graves víricas y bacterianas. Niveles bajos de IgM y NK. Mayor tasa de cáncer.
- **Síndrome de Omenn**: presentan hiperesosinofilia y hiperIgE, eritrodermia, alopecia, adenopatías y hepatosplenomegalia.
- **Otros déficits**: déficit de DOCK2, CD3, CD4 y CD8.

Existen IDC que llevan asociadas manifestaciones específicas, clasificadas como **IDC con características sindrómicas**:

- **Síndrome de Di George o síndrome velo-cardio-facial** **(MIR 16, 44)**: la microdeleción en el cromosoma 22q11 (herencia autosómica dominante) produce una malformación del tercer y cuarto arcos faríngeos. Asocia malformaciones cardíacas, tetania por hipocalcemia (ausencia de paratiroides) y rasgos faciales toscos (micrognatia, hipertelorismo, voz nasal...) Al no tener timo, en los pacientes con síndrome de DiGeorge no pueden madurar los linfocitos T, lo que acarrea inmunodeficiencia **(MIR 17, 52)**. Los números y función de los linfocitos T son variables; en la infancia suelen estar reducidos, pero puede mejorar con la edad. Opciones terapéuticas **(MIR 13, 214)**:
  - **Trasplante de células hematopoyéticas de donante HLA idéntico**: es efectivo y se puede considerar curativo (aporta células T memoria del donante). El trasplante de progenitores hematopoyéticos no sirve porque esos progenitores producen células T inmaduras, y al no existir timo no pueden madurar.
  - **Trasplante de células epiteliales del timo** **(MIR)**: muy poco utilizada, puede considerarse la única estrategia curativa de verdad, ya que es la única que restaura la función del timo.
- **Síndrome de Wiscott-Aldrich (mutación en el gen WAS)** **(MIR 12, 139; MIR)**: debe considerarse un varón (ligado al X) con dermatitis atópica y trombocitopenia congénita con tamaño de plaquetas reducido. Además, conlleva una disminución en número y función de linfocitos T, con disminución de la IgM y aumento de la IgE e IgA.
- **Síndrome STAT3 o síndrome híper IgE o síndrome de Job**: se caracteriza por niveles elevados de IgE, eosinofilia, retraso en la dentición, eccemas, osteoporosis e hiperextensión articular. Se caracteriza por infecciones piógenas (abscesos cutáneos y pulmonares).

Recuerda...

Síndrome de WiskoTT-AldriX

IgM disminuida (W al revés).
Trombopenia y Tumores.
Atopia.
Ligada al X (varones).

Síndrome de híper IgE (Job)

IgE.
Eosinofilia.
DEntición retrasada y problemas óseos.
Eccema.
Extensión articular exagerada.

- **Disqueratosis congénita**: debido a mutaciones que regulan la actividad de la enzima telomerasa. Cursan con alteración de la queratinización (hiperpigmentación reticular, problemas ungueales, escasez de pelo) y pancitopenia.
- **Ataxia-telangiectasia** (mutaciones en ATM): confiere inestabilidad cromosómica y alteración de la reparación del DNA. Cursa con IgA baja, ataxia cerebelosa, telangiectasias oculocutáneas así como infecciones y neoplasias.
- O**tros síndromes**: síndrome Nijmegen (cara de pájaro y microcefalia), síndrome de Bloom (cara de pájaro y talla baja), déficit de PNP (anemia hemolítica y problemas neurológicos), déficit de IKAROS.

El tratamiento de la mayoría de las IDC e IDCG es trasplante de progenitores hematopoyéticos, más urgente en estas últimas, pero siempre recomendado antes de los 5 años porque se ha visto un mejor pronóstico. En estos pacientes, las transfusiones de sangre pueden producir enfermedad del injerto contra huésped; esto se previene irradiando la sangre antes de transfundir.

Recuerda...

Tipo de herencia en IDC e IDCG (resto no incluidas):

- **Ligada al X (varones)**: deficiencia de IL2RG, déficit de CD40-L y síndrome de Wiskott-Aldrich.
- **Aut. Dominante**: híper IgE.
- **Aut. Recesivo**: prácticamente todas las demás.

C. INMUNODEFICIENCIA POR ALTERACIÓN DE LA FAGOCITOSIS

DEFECTOS EN LA FUNCIÓN	QUIMIOTAXIS	• Déficit de adhesión leucocitaria.
	LISIS INTRACELULAR	• Enfermedad granulomatosa crónica. • Déficit de mieloperoxidasa.
DEFECTOS EN EL NÚMERO	NEUTROPENIAS	• Neutropenia cíclica (mutación de ELANE). • Neutropenia congénita severa (no es cíclica).

Tabla 5. Inmunodeficiencias por alteración de fagocitos.

- **Enfermedad granulomatosa crónica** (MIR 19, 180): puede ser ligada al X o AR. Debida a un déficit en la producción de radicales libres por un defecto en la NADPH oxidasa. Produce infecciones crónicas por microorganismos **catalasa positivos** (*S. aureus, Candida*, BGNs como *Serratia, Aspergillus*), *Nocardia* y *Chromobacterium*, dando lugar a abscesos cutáneos y hepáticos, linfadenitis y neumonías. Además, pueden presentar enfermedad inflamatoria intestinal y granulomas genitourinarios. Se diagnóstica mediante el test de dihidrorodamina o mediante el test de nitroazul de tetrazolio (repetidamente negativo).
- **Déficit de mieloperoxidasa (MPO)**: prácticamente asintomático.
- **Déficit de adhesión leucocitaria** (MIR 19, 57): presentan generalmente neutrofilia moderada en ausencia de infecciones, pero durante un proceso infeccioso pueden presentar leucocitosis de 5-20 veces los valores normales. El más frecuente es el tipo I (ausencia de CD18), que se caracteriza por **retraso en la caída del cordón umbilical**, **dificultad en la cicatrización**, onfalitis, úlceras cutáneas, **no formación de pus ni abscesos** y enfermedad periodontal.

D. INMUNODEFICIENCIAS POR ALTERACIÓN DEL COMPLEMENTO

- **Déficit de C1-inhibidor** o angioedema hereditario (MIR 19, 54): es el déficit genético del complemento más frecuente en nuestro medio y presenta una herencia autosómica dominante (MIR 16, 48) en el gen *SERPING1*. Se caracteriza por ataques agudos y recurrentes de edema angioneurótico (edemas circunscritos y bien localizados, desencadenados por traumatismos o estrés). El diagnóstico se establece mediante la cuantificación de los niveles séricos circulantes y/o el estudio de la actividad funcional de C1-inhibidor (MIR 12, 218). El tratamiento es con icatibant (antagonista de los receptores de bradiquinina) o C1 inhibidor obtenido de plasma de donante, dado que los corticoides y la adrenalina son inefectivos.
- **Déficit de C1, C2 y C4**: se asocian a enfermedades por depósitos de inmunocomplejos ya que C4b y C3b ayudan a la eliminación y opsonización de los mismos (MIR 17, 51). También generan infecciones por gérmenes encapsulados (como el déficit de factor H) y en algún caso reacciones Lupus-like.
- **Déficit C5, C6, C7, C8**: susceptibilidad a infecciones por *Neisseria*.
- **Déficit C9**: mayormente asintomático.

E. ENFERMEDADES QUE CURSAN CON DISREGULACIÓN

Son patologías en las que falla la regulación del sistema inmune. A diferencia de las otras inmunodeficiencias en este caso no existe una respuesta pobre sino más bien una exagerada.

- **Enfermedad de Chédiak-Higashi**: debida a mutaciones de genes involucrados en el tráfico de lisosomas. Cuadro específico de fotofobia, albinismo, nistagmo y retraso mental.
- **Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar**: además de la hemofagocitosis presentan fiebre y citopenias.
- **Síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS)**: viene dada por defectos en la apoptosis y se presentan con citopenias autoinmunes, adenopatías, esplenomegalia y un aumento de la vitamina B 12 y de los linfocitos T dobles negativos.

F. FENOCOPIAS DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Son enfermedades en las que el paciente no tiene un genotipo de inmunodeficiencia, pero por algún mecanismo desarrolla un fenotipo de inmunodeficiencia. Esos mecanismos pueden ser:

- Mutaciones somáticas, es decir, que ocurren después de la concepción en un clon de células y sus progenitores.

- Auto-anticuerpos que se unen a citoquinas o factores del complemento, limitando su función.

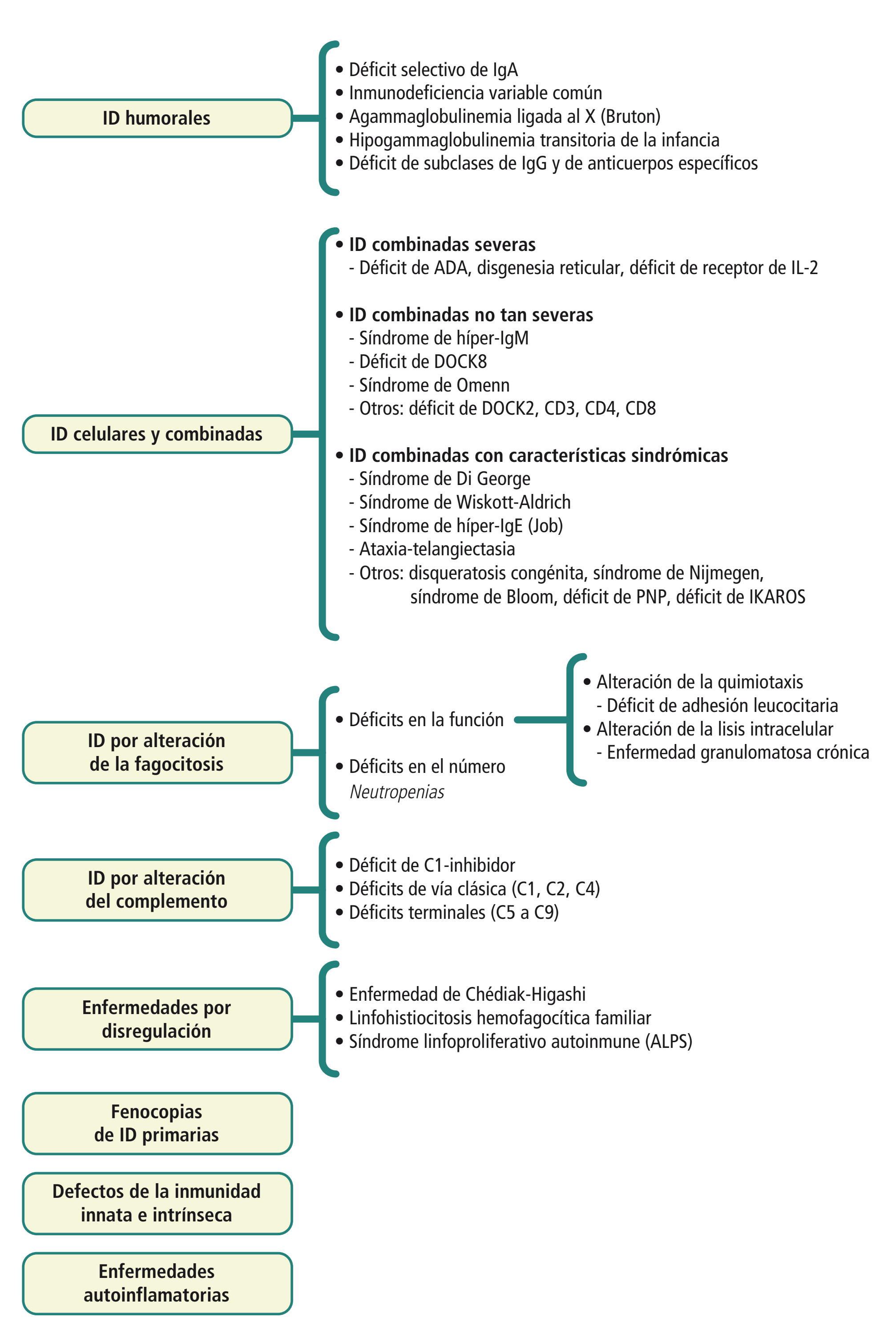
G. DEFECTOS EN LA INMUNIDAD INNATA E INTRÍNSECA

Se trata de enfermedades por defectos en componentes de la inmunidad innata (citoquinas, receptores, etc.) Es un grupo muy amplio de enfermedades, entre las que destacamos los déficits del receptor de IFN-γ o de IL-12 (implicados en respuestas Th1), que confieren susceptibilidad a infecciones por micobacterias y *Salmonella* **(MIR 19, 56)**.

H. ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

Son enfermedades raras caracterizadas por inflamación recurrente, sin infección o causa autoinmune detectada. Destacar la **fiebre mediterránea familiar** (mutación gen MEFV), en la que se cree que puede actuar favoreciendo fenómenos inflamatorios mediados por el inflamasoma e IL-1. Son familias con fiebres recurrentes y serositis, que responden al tratamiento con colchicina.

(Ver figura 1)



ID: inmunodeficiencia.

Figura 1. Clasificación de las inmunodeficiencias primarias.

4.2. Reacciones de hipersensibilidad (MIR 18, 59)

El concepto de hipersensibilidad se refiere a la respuesta inmunitaria excesiva o inadecuada frente a antígenos ambientales o propios, habitualmente no patógenos, que causan inflamación tisular y mal funcionamiento orgánico. Gell y Coombs clasificaron las reacciones de hipersensibilidad en cuatro tipos (MIR).

(Ver tabla 6)

	HIPERSENSIBILIDAD TIPO I	HIPERSENSIBILIDAD TIPO II	HIPERSENSIBILIDAD TIPO III	HIPERSENSIBILIDAD TIPO IV
CAUSA	Anticuerpo IgE	Anticuerpo No-IgE	Inmunocomplejos circulantes (Ag-Ac) o Ac. IgG o IgM depositados en la membrana basal vascular	Linfocitos T sensibilizados
DIANA	Alérgeno De forma exagerada	Antígenos presentes en la superficie celular y otros componentes tisulares	El tejido en el que se depositan, desencadenando activación y daño tisular	Un determinado antígeno
MECANISMO LESIVO	IgE se une a mastocitos y basófilos circulantes **(MIR 15, 218)**. Citoquinas de eosinófilos y neutrófilos.	Complemento. Citotoxicidad celular. Disfunción medida por Ac.	**Complemento** y activación de linfocitos mediante su receptor para la Fc del Ag-Ac. Son más patogénicos cuando hay un moderado exceso de Ag respeto a Ac **(MIR)**.	Directa de linfocitos T CD8 o mediante la liberación de citoquinas por parte de los linfocitos T CD4 que activan los macrófagos
EJEMPLOS	Asma bronquial, rinitis alérgica, urticaria, **Anafilaxia**	Sd. Goodpasture, E. de Graves, anemia hemolítica y perniciosa, púrpura trombocitopénica autoinmune, pénfigo vulgar, E. hemolítica del recién nacido por IgG materna contra el RH del feto **(MIR 18, 56; MIR 16, 46)**. Rechazo hiperagudo de trasplante, Miastenia Gravis **(MIR)**.	Enfermedad del suero, LES, vasculitis por Ag-Ac, glomerulonefritis.	Dermatitis alérgica de contacto, sarcoidosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, rechazo de trasplantes (alotrasplantes y xenotrasplantes) **(MIR)**. E. injerto contra huésped, DM tipo 1, tuberculosis.
TRATAMIENTO	Adrenalina **(MIR 13, 163)**	Inmunosupresores	Inmunosupresores	Inmunosupresores

Tabla 6. Tipos de reacciones de hipersensibilidad (MIR).

Tema 5

Bases inmunológicas del trasplante



Autores: *Óscar Cabrera Marante, H. U. 12 de Octubre (Madrid). Álex Bataller Torralba, H. Clínic (Barcelona). Jesús Antonio Cívico Ortega, H. U. Virgen de la Victoria (Málaga).*

Enfoque MIR

Debes conocer los tipos de rechazo y los mecanismos inmunológicos. El manejo específico de cada trasplante se estudia en las asignaturas correspondientes.

5.1. Tipos de trasplantes

El trasplante es el proceso mediante el cual un receptor recibe células, tejidos u órganos (injerto) de un donante. En la **tabla 1** clasificamos los distintos tipos de trasplante:

AUTOTRASPLANTE, AUTOINJERTO O TRASPLANTE AUTÓLOGO	El donante y el receptor son el mismo individuo. Ejemplo: trasplantes de piel o de progenitores hematopoyéticos.
ISOTRASPLANTE O TRASPLANTE SINGÉNICO	El donante y el receptor son individuos distintos pero genéticamente idénticos. Ejemplo: gemelos.
ALOTRASPLANTE U HOMOTRASPLANTE	El donante y el receptor son de la misma especie.
XENOTRASPLANTE, HETEROTRASPLANTE O TRASPLANTE XENOGÉNICO	El donante y el receptor son de diferentes especies. Ejemplo: prótesis valvulares cardiacas de bovino o porcino.

Tabla 1. Tipos de trasplante.

Enfermedad de injerto contra huésped (EICH/EICR)

Consiste en una respuesta inmune por parte de células inmunocompetentes de un injerto contra el receptor por encontrarse este inmunodeprimido. Es típico del trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos **(ver manual de Hematología)**.

5.2. Mecanismos de rechazo del injerto

El injerto presenta los alelos HLA de donante que son reconocidos por el receptor como antígenos extraños, desencadenando el rechazo. El tratamiento inmunosupresor intenta prevenir este proceso. Según la velocidad con que se produzca, y el mecanismo efector, se puede clasificar el rechazo **(ver tabla 2)**.

Un **aloantígeno** es un antígeno extraño para el individuo, pero de su misma especie. La alorreactividad se puede generar por vía directa (linfocitos T vírgenes que se activan al interactuar con antígenos del donante) o indirecta (las células presentadoras de antígenos del receptor procesan las moléculas HLA alorreactivas y los presentan a los linfocitos T vírgenes) **(MIR)**.

	HIPERAGUDO	AGUDO **(MIR)**	CRÓNICO
PATOGENIA	Ac preformados (por transfusiones, embarazos o trasplantes previos) que fijan complemento y se dirigen contra antígenos (MHC, ABO) del donante (hipersensibilidad tipo II). Hay daño endotelial y trombosis.	Respuesta de linfocitos T y anticuerpos contra aloantígenos (MHC del donante mayormente). Genera un infiltrado intersticial.	Mediada mayormente por linfocitos T, ocurre una proliferación fibrosa endointimal arterial estenosante **(MIR)**.
ESQUEMA	IgM/IgG Complemento	HLA Linfocito T	Proliferación intimal
TIEMPO	Minutos/horas	Semanas/Meses o Años (si ↓ Inmunosupresión)	Meses/Años
PREVENCIÓN	Pruebas cruzadas (suero de receptor y linfocitos del donante). Muy efectiva.	Tratamiento inmunosupresor	
TRATAMIENTO	Retirada del injerto	Inmunosupresión	Irreversible

Tabla 2. Tipos de rechazo del injerto.

Tema 6



Autores: *Álex Bataller Torralba, H. Clínic (Barcelona). Jorge Adeva Alfonso, H. G. U. Gregorio Marañón (Madrid). Óscar Cabrera Marante, H. U. 12 de Octubre (Madrid).*

Enfoque MIR

Tema cada vez más en auge, por lo que es más que recomendable una lectura comprensiva.

6.1. Inmunización

Vacunación (inmunización activa)

Vacunas conjugadas

Algunos ejemplos son las de meningococo, neumococo y *Haemophillus*. Estos microorganismos poseen cápsula polisacárida que actúa como un antígeno T independiente (es un antígeno que puede ser reconocido, pero no presentado a la célula T debido a su naturaleza). Así pues, se une el antígeno polisacárido a un *carrier* (normalmente toxoide tetánico), mucho más inmunogénico. El linfocito B reconoce la parte del polisacárido con su anticuerpo de membrana, pero al internalizarlo presentaría el toxoide al linfocito T, y la respuesta sería la estimulación de este linfocito B con liberación de anticuerpos contra el polisacárido (pasaría de ser un antígeno T independiente a T dependiente) **(MIR)**.

(Ver figura 1)

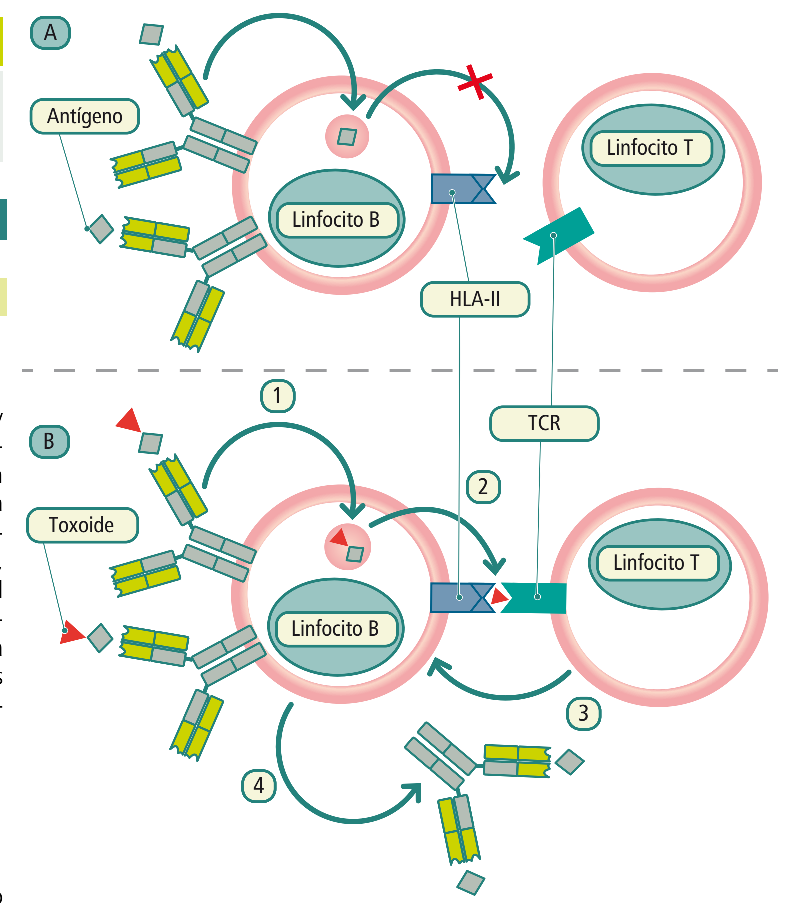


Figura 1. La situación A supone un antígeno T independiente (no se puede presentar), mientras que la opción B representa una vacuna conjugada, donde se presenta el toxoide y se estimula la síntesis de anticuerpos frente al antígeno, convirtiéndolo en T dependiente.

Inmunoglobulinas

Pueden ser específicas frente a un patógeno en concreto (difteria, toxina tetánica, veneno de serpiente) o inespecífica (preparados de inmunoglobulinas policlonales **(ver tema 6.3. Gammaglobulinas o inmunoglobulinas)**).

6.2. Inmunosupresores

Corticoides

Actúan a nivel nuclear, alterando la transcripción de muchos genes responsables de la respuesta inmune.

Inhibidores de la calcineurina: ciclosporina A y tacrolimus

Actúan inhibiendo la calcineurina (fosfatasa calcio-dependiente del citoplasma). Cuando la calcineurina se une al calcio, activa los NFAT (factores nucleares de las células T activadas), induciendo la transcripción de múltiples genes, entre ellos el de la IL-2. Su acción es predominantemente sobre los linfocitos T. Sus efectos secundarios principales son la nefrotoxicidad y efectos neurológicos.

Timoglobulina anti-timocito (ATG)

Se trata de un preparado de anticuerpos policlonales contra distintos antígenos de los linfocitos T humanos (obtenidos de animales como el caballo o el conejo), produciendo una depleción de linfocitos T. Se utilizan en enfermedades como la aplasia medular o para evitar ciertas situaciones de rechazo de órgano sólido.

Agentes biológicos

Recientemente ha crecido el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra dianas concretas. En ciertas situaciones se utilizan para frenar respuestas inmunes, como los anticuerpos anti-TNFα para el LES o la artritis reumatoide, o el rituximab para ciertas enfermedades autoinmunes.

6.3. Gammaglobulinas o inmunoglobulinas

Son inmunoglobulinas policlonales obtenidas de sueros de donante. Además de utilizarlas como inmunización pasiva, en mayores dosis se utilizan en enfermedades autoinmunes. Algunas enfermedades en que ha demostrado su actividad son: enfermedad de Kawasaki, trombocitopenia inmune, dermatomiositis, síndrome de Guillain-Barré, miastenia gravis, polineuropatia desmielinizante inflamatoria crónica **(MIR 14, 54)**. Los mecanismos postulados para explicar su efecto inmunomodulador **(MIR)** se resumen en la **tabla 1**.

BLOQUEO DE RECEPTORES PARA LA FC DE IGS (FCR) EN LOS MACRÓFAGOS Y CÉLULAS EFECTORAS
Efectos antiinflamatorios • Atenuación del daño mediado por complemento. • Disminución de la inflamación mediada por inmunocomplejos. • Inducción de citokinas antiinflamatorias. • Reducción de citokinas proinflamatorias. • Neutralización de toxinas microbianas.
NEUTRALIZACIÓN DE AUTOANTICUERPOS CIRCULANTES POR ANTIIDIOTIPOS
NEUTRALIZACIÓN DE SUPERANTÍGENOS **Selección de los repertorios inmunes** • Control de los repertorios de células B emergentes de la médula ósea. • Regulación de la producción de citokinas por células T helper. • Inhibición de la proliferación linfocitaria. • Regulación selectiva (positiva y negativa) de la producción de anticuerpos. **Mecanismos de reciente caracterización** • Aumento del catabolismo de la IgG. • Regulación de la apoptosis.

Tabla 1. Mecanismos de acción de las inmunoglobulinas en el sistema inmune.

6.4. Inmunoterapia y cáncer

La capacidad del sistema inmune de reconocer y eliminar células tumorales se denomina vigilancia inmunológica. Este conocimiento ha llevado a que la respuesta inmune sea vista como un arma terapéutica en el tratamiento del cáncer.

Al igual que las células normales, las células tumorales expresan antígenos tanto en su superficie celular como también secretados. Estos antígenos, gracias a su expresión anómala respecto a la célula tumoral, pueden ser reconocidos como extraños por el sistema inmune y ser eliminados. En la mayoría de tumores hay poca evidencia de que se esté produciendo una respuesta inmunológica antitumoral significativa **(MIR)**. La teoría más aceptada que explica el escape del tumor al sistema inmune es la "inmuno-edición" del cáncer. Así, el tumor puede avanzar o quedar estacionado gracias a la modificación que hace él mismo en el microambiente. Algunas de las modificaciones son conocidas, como la liberación de citoquinas inhibidoras (IL-10, TGFβ), disminución de las moléculas coestimuladoras o modificaciones en las células acompañantes del tumor. Una de las vías de investigación intenta bloquear este escape tumoral para que el sistema inmune pueda reconocer y eliminar las células neoplásicas. A continuación explicamos algunos de los ejemplos.

Anticuerpos dirigidos al tumor

Existen anticuerpos recombinantes contra dianas conocidas de tumores (trastuzumab para cáncer de mama HER2 positivo, **rituximab** para linfomas CD20 positivos). Con estos anticuerpos se puede bloquear la acción de la proteína a la que va dirigida (como es el caso de HER2) y además activar una respuesta inmune contra las células diana. Recuerda que rituximab, además de utilizarse en oncología, puede usarse como inmunosupresor (por ejemplo, en la trombocitopenia inmune) debido a que va dirigido a las células B CD20 positivas, responsable de la síntesis de autoanticuerpos **(MIR 17, 100; MIR 15, 217)**.

Inhibidores de checkpoint (MIR 20, 185; MIR)

Como hemos visto anteriormente, en la sinapsis inmunológica existen señales coinhibidoras que bloquean la sinapsis inmunológica. Esta situación es frecuente en ciertos tumores, que evitan su destrucción fomentando la expresión de estas moléculas. Uno de estos fármacos es ipilimumab (anti CTLA-4) para melanoma avanzado. Actualmente, también cobra mucha importancia la vía de PD1 y PD-L1, existiendo anticuerpos aprobados para el tratamiento de múltiples neoplasias: PD1 (pembrolizumab y nivolumab) y PD-L1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab). Estos anticuerpos bloquean la inhibición del sistema inmune mediada por estas señales coinhibidoras, provocando una activación de la inmunidad contra el tumor. Por ese motivo son eficaces, sobre todo, en tumores con abundante celularidad no neoplásica.

Terapia TILs

En algunos tumores sólidos se conoce la existencia de los llamados TILs (*tumor-infiltrating lymphocytes*), que son linfocitos capaces de reconocer y destruir células tumorales. En ciertas neoplasias (por ejemplo, melanoma) se han obtenido buenas respuestas aislando estos TILs, expandiéndolos ex vivo y reinfundiéndolos al paciente.

Efecto injerto contra leucemia

En hematología, el uso del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es frecuente en neoplasias como las leucemias agudas. Uno de los efectos deseados es que, al introducir una nueva médula ósea, los linfocitos T del donante reconozcan las células leucémicas como anómalas y las destruyan, siendo una herramienta de inmunoterapia muy eficaz, si bien también puede tener un efecto adverso conocido como efecto injerto contra receptor.

Células T con receptor quimérico (CAR-T)

La terapia CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T cell*) es una nueva herramienta terapéutica que ya se está empleando en la práctica clínica para el tratamiento de neoplasias, sobre

todo hematológicas. Se obtienen linfocitos T del paciente y se modifican genéticamente para que expresen un receptor quimérico en su superficie. Este receptor consta de un dominio transmembrana análogo al TCR (que, junto a CD3, activa la cascada de señalización para la activación del linfocito T) y un dominio externo en forma de anticuerpo monoclonal dirigido a proteínas del tumor. Al reinfundir los linfocitos T al paciente, el receptor quimérico reconoce antígenos del tumor (por ejemplo, CD19 o CD20), activando su actividad citotóxica y destruyendo la célula tumoral. Se están consiguiendo remisiones completas en neoplasias refractarias a la quimioterapia convencional.



- **Introducción a la Inmunología humana**, 6.ª edición. L Fainboim, J Geffner. Editorial Médica Panamericana, 2011.
- **Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System**, 6.ª edición. AK Abbas, AH Lichtman, S Pillai. Elsevier, 2019.
- **Roitt: Inmunología**, 12.ª edición. P Delves, S Martin, D Burton, I Roitt. Editorial Médica Panamericana, 2014.
- **Stiehm's Immune Deficiencies**, 1.ª edición. K Sullivan, ER Stiehm. Elsevier, 2014.


Sedes
AMIR


Santiago
Oviedo
Bilbao
Navarra
Zaragoza
Barcelona
Valladolid
Salamanca
Madrid
Valencia
Albacete
Alicante
Murcia
Córdoba
Sevilla
Granada
Málaga


Las Palmas
de Gran Canaria


AMIR
www.academiamir.com


Para más contenido ir a " www.BMpdf.com "